



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

**Ciências da Saúde**

**Edema macular cistóide pseudofáquico em doente  
com glaucoma crónico simples**

(Versão Final Após Defesa)

**Vanessa Alexandra Menoita Rodrigues**

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em

**Optometria e Ciências da Visão**

(2º Ciclo de Estudos)

Orientador: Professor Doutor Manuel Monteiro Pereira

**Covilhã, julho de 2018**



## Agradecimentos

Aos meus pais, pela educação que me proporcionaram, pelas palavras sempre sábias nos momentos mais difíceis ao longo desta jornada, pelo apoio incondicional em todos os setores da minha vida e pelo exemplo de vida que me concederam.

Ao Professor Doutor Manuel Monteiro Pereira, pela oportunidade que me concedeu de realizar o estágio observacional na clínica, por todos os conhecimentos que me transmitiu e por me auxiliar em todas as etapas durante este extraordinário estágio. Toda esta experiência fez-me crescer tanto a nível pessoal como profissional.

Quero agradecer também ao senhor L.P que me deu a possibilidade de recolher e tratar os dados dele, a fim de realizar este relatório de estágio.

A todas as pessoas que trabalham na Clínica Oftalmológica das Antas. Técnicas de ortóptica, que me auxiliaram nos exames complementares de diagnóstico deste relatório de estágio e me ensinaram a interpretar dados de outros exames de diagnóstico disponíveis na clínica. Às enfermeiras, que sempre me forneceram informações sobre os procedimentos que se realizavam durante a observação das cirurgias, e por fim, mas não menos importante à assistente médica e à gestora da clínica, pela honestidade, pela amizade e pela forma carinhosa como me receberam desde o primeiro dia.

Para além das pessoas que trabalharam comigo pessoalmente, não posso deixar de agradecer às pessoas que mesmo não estando ao pé de mim, torceram sempre pelo meu sucesso, aturaram os meus dias bons e menos bons, colocando-me sempre um enorme sorriso na cara.

A todas as pessoas que fizeram parte do meu percurso académico e me ensinaram a olhar para a vida de uma forma diferente, um sincero obrigada.

*“Felicidade é ter por perto pessoas que nos trazem luz quando os nossos dias se tornam escuridão”*

Sofia Castro Fernandes



## Resumo

O presente relatório de estágio, elaborado em substituição da dissertação de Mestrado em Optometria e Ciências da Visão, foi realizado na Clínica Oftalmológica das Antas, ao longo dos meses de outubro de 2017 a maio de 2018. Este visa retratar a condição patológica e as intervenções realizadas num paciente do género masculino, com 79 anos de idade. O paciente apresentava edema macular cistóide após facoemulsificação num olho com glaucoma crónico simples. Foram administradas diversas injeções de Avastin (injeção intravítrea de anti-angiogénicos), para diminuição da proliferação de novos vasos retinianos e tratamento do edema macular, para além de terem sido substituídos colírios anti-glaucomatosos que este já aplicava, a fim de diminuir a pressão intraocular (PIO).

O glaucoma, é uma neuropatia ótica progressiva com alterações estruturais características na cabeça do nervo ótico (N.O), frequentemente acompanhadas por modificações correspondentes no campo visual (CV), que pode levar a cegueira irreversível.

Modificações no aspeto do disco ótico (D.O) e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) antecedem o aparecimento de defeitos de CV no glaucoma, o que faz com que a avaliação destas estruturas seja imprescindível para o diagnóstico precoce e prevenção da perda visual nesta doença.

Apesar PIO ser o principal fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma, défices micro-circulatórios, imunidade alterada, além de outros fatores, também podem estar envolvidos, tanto isoladamente quanto de forma combinada. Uma cascata de eventos específicos (compressão e abaulamento posterior da lâmina crivosa, interrupção no transporte axonal e degeneração subsequente das fibras nervosas) leva ao dano glaucomatoso do nervo ótico. Diversos fatores de risco presentes no glaucoma podem originar outro tipo de manifestações para além do dano ao disco ótico.

O glaucoma afeta vários parâmetros da função visual, sendo a deterioração progressiva do campo visual o mais importante. A perda de CV inicia-se na médio e periferia, avançando para a forma tubular, chegando muitas vezes a uma ilha de campo visual nos casos avançados da doença.

O diagnóstico de glaucoma apresenta-se como um desafio para o profissional de saúde. O carácter insidioso da doença, que em geral não apresenta sintomas até tarde na sua evolução, frequentemente resulta em atraso considerável na sua deteção e início do tratamento, sendo, portanto, fundamental obter diversas informações sobre o historial do paciente, assim como diversos exames de diagnóstico para confirmação da neuropatia.

O edema macular cistóide pseudofáquico (EMCP) permanece como uma das causas mais frequentes de baixa visão após facoemulsificação, desenvolvendo-se devido à quebra das barreiras hematorretinianas e hematoaquosas, causando o acúmulo de líquido no espaço

extracelular da retina e formação de cistos nas camadas plexiforme externa e nuclear interna. A sua incidência varia consideravelmente na literatura, dependendo da sua definição, técnica cirúrgica, método de diagnóstico utilizado, entre outros fatores.

Os dois mecanismos mais estreitamente implicados na formação de EMC pós-operatório estão ligados à tração vítrea sobre a mácula, devido à adesão vitreorretiniana, e ao aumento da produção de prostaglandinas secundárias à isquemia do segmento anterior.

Dois métodos fundamentais na avaliação destas duas patologias, resumem-se à tomografia de coerência ótica (OCT) e à angiografia fluoresceínica (AF). O OCT possui várias vantagens em comparação com a AF, tais como rapidez, conforto, reprodutibilidade, obtenção de imagens de elevada resolução, entre outros.

A qualidade de vida dos pacientes com deficiência visual é geralmente pobre, uma vez que estes tendem a apresentar distúrbios psicológicos. O conhecimento da doença por parte do paciente, leva-o a uma melhor adesão ao tratamento diminuindo assim as perturbações, melhorando drasticamente a qualidade de vida deste.

## **Palavras chave**

Glaucoma, pressão intra-ocular, atrofia do nervo ótico, edema macular, edema macular cistóide, tomografia de coerência ótica.



# Abstract

The actual internship report, developed in substitution of the Master's thesis Degree in Optometry and Vision Sciences, was held at the Antas Clinic Ophthalmology, from October 2017 to May 2018. It aims to portray the pathological condition and the interventions performed in a male patient with 79 years old. The patient presented cystoid macular edema after phacoemulsification in an eye with simple chronic glaucoma. Several injections of Avastin (intravitreal injection of anti-angiogenic) have been given to reduce the proliferation of new retinal vessels and to treat macular edema. Anti-glaucomatous eye drops, were replaced in order to decrease intraocular pressure (IOP).

Glaucoma is a progressive optic neuropathy with characteristic structural changes in the head of the optic nerve (ON), often accompanied by corresponding changes in the visual field (VF), which can lead to irreversible blindness.

Modifications in the appearance of the optic disc (OD) and in the retinal nerve fiber layer (RNFL) precede the appearance of VF defects in glaucoma, which makes that the evaluation of these structures is essential for early diagnosis and prevention of visual loss in this disease.

Although IOP to be the main risk factor for the development of glaucoma, microcirculatory deficits, impaired immunity, and other factors may also be involved, as in isolation and in combination. A cascade of specific events (compression and posterior bulging of the cryptic lamina, interruption in axonal transport and subsequent degeneration of nerve fibers) leads to glaucomatous damage of the optic nerve. Several risk factors present in glaucoma can lead to other manifestations besides damage to the optic disc.

Glaucoma affects several parameters of visual function, and the progressive deterioration of the visual field are being the most important. The VF loss begins in the mid and periphery, advancing to the tubular form, often reaching an island of visual field in advanced cases of the disease.

The diagnosis of glaucoma presents itself as a challenge for the health professional. The insidiousness of the disease, which usually does not show symptoms until late in its evolution, often results in a considerable delay in its detection and initiation of treatment, and it is therefore fundamental to obtain various information about the patient's history as well as several diagnostic tests to confirm the neuropathy.

Pseudophakic cystoid macular edema (PCME) remains one of the most frequent causes of low vision after phacoemulsification. It develops due to the breakdown of the hemato-retinal and hemato-vascular barriers, causing accumulation of fluid in the retinal extracellular space and formation of cysts in the external and internal nuclear plexiform



layers. Its incidence varies considerably in the literature, depending on its definition, surgical technique, diagnostic method used, among other factors.

The two mechanisms most closely involved in the formation of postoperative CMEs are linked to vitreous traction on the macula due to vitreoretinal adhesion, and increased secondary prostaglandin production to anterior segment ischemia.

Two fundamental methods in the evaluation of these two pathologies are summarized optic coherence tomography (OCT) and fluorescein angiography (FA). OCT has several advantages compared to FA, such as speed, comfort, reproducibility, obtaining high resolution images, among others.

Quality of life of patients with visual impairment is generally poor, since they tend to present with psychological disorders. Knowledge of the disease on the part of the patient, leads to a better adherence to the treatment thus reducing the disorders, drastically improving the quality of life of the patient.

## **Keywords**

Glaucoma, intraocular pressure, optic nerve atrophy, macular edema, cystoid macular edema, optical coherence tomography.

Edema macular cistóide pseudofáquico em doente com glaucoma crónico simples

# Índice

Lista de figuras .....	xiii
Lista de tabelas .....	xvi
Lista de esquemas .....	xviii
Lista de acrónimos e sinónimos .....	xx
1. Glaucoma .....	1
1.1 Tipos de glaucoma .....	2
2. Alterações morfofuncionais no glaucoma .....	9
2.1 Segundo par craniano .....	9
2.1.1 Disco ótico normal .....	9
2.1.2 Disco ótico glaucomatoso .....	10
2.2 Alterações nos campos visuais .....	10
2.3 Alterações na tomografia de coerência ótica (OCT) .....	11
3. Causas e fatores de risco no glaucoma .....	13
4. Exames de diagnóstico no glaucoma .....	15
4.1 Oftalmoscopia .....	15
4.2 Tonometria .....	15
4.3 Tomografia de coerência ótica (OCT) .....	16
4.4 Perimetria computadorizada/Campimetria .....	18
5. Tratamentos para glaucoma e suas complicações .....	20
5.1 Tratamento farmacológico .....	20
5.2 Tratamento cirúrgico .....	22
6. Edema macular .....	25
6.1 Patogénese .....	25
6.2 Etiologia .....	26
6.2.1 Edema macular cistóide .....	27
6.3 Diagnóstico .....	29
6.3.1 Diagnóstico diferencial .....	30
6.4 Tratamento .....	31
7. Caso clínico .....	32
7.1 Discussão .....	34
7.2 Conclusão .....	36
Anexos .....	38
Referências Bibliográficas .....	60



## Lista de figuras

Figura 1: Aspeto do D.O normal, expondo a relação escavação/disco. Seta maior indica o diâmetro do N.O e seta menor o diâmetro da escavação.

Figura 2: Aspeto do D.O glaucomatoso, expondo a relação escavação/disco. Seta maior indica o diâmetro do N.O e seta menor o diâmetro da escavação.

Figura 3: Disco ótico e relação ISNT.

Figura 4: Disco ótico com relação escavação/disco vertical superior à razão escavação/disco horizontal, falha na relação ISNT.

Figura 5: Assimetria da escavação do D.O.

Figura 6: Disco ótico com defeito localizado na zona inferior.

Figura 7: Hemorragia na zona inferior do disco ótico.

Figura 8: Degrau nasal do campo visual.

Figura 9: Escotoma arqueado do campo visual.

Figura 10: Escotoma paracentral do campo visual.

Figura 11: Escotoma de Seidel do campo visual.

Figura 12: Defeito em cunha do campo visual.

Figura 13: Defeito difuso do campo visual.

Figura 14: Defeito anular do campo visual.

Figura 15: Defeito tubular do campo visual.

Figura 16: Avaliação do D.O e CFN, com glaucoma no OD vs sem glaucoma no OE.

Figura 17: Avaliação da zona macular, com glaucoma no OE vs sem glaucoma no OD.

Figura 18: Método de medição da PIO sobre as pálpebras superiores.

Figura 19: Tonómetro de Schiötz.

Figura 20: Tonómetro de Goldmann.

Figura 21: Representação gráfica da medida de CH no analisador de resposta ocular.

Figura 22: Valores de espessura CFNR de um indivíduo normal, mostrando a típica curva de double-hump curve.

Figura 23: Trabeculectomia.

Figura 24: Goniotomia.

Figura 25: Patogénese de edema macular cistóide.

Figura 26: OCT com apresentação de edema macular cistóide.

Figura 27: OCT com apresentação de edema macular não cistóide.

Figura 28: Fase arteriovenosa inicial onde se destaca dilatação marcada da rede da papila ótica.

Figura 29: Destaca-se hiperfluorescência macular concêntrica e hiperfluorescência da papila ótica.

Figura 30: Grelha de amsler sobre o fundo ocular.

Figura 31: Descompensação corneana após diversas rejeições de excertos de córnea.

Figura 32: Iridociclite heterocrômica de Funchs.

Figura 33: Lente de Goldman de 3 espelhos.

Figura 34: EMC grave a 10 de julho de 2015.

Figura 35: Piora do EMC a 21 de setembro de 2015.

Figura 36: Regressão ligeira do EMC comparativamente a 21 de setembro de 2015.

Figura 37: EMC grave a 8 de fevereiro de 2016.

Figura 38: Injeção de anti-VEGF e colírios utilizados no início da cirurgia.

Figura 39: Sem EMC a 5 de dezembro de 2016.

Figura 40: Sem EMC a 10 de março de 2017.

Figura 41: Sem EMC a 26 de fevereiro de 2018.

Figura 42: Sem EMC a 14 de maio de 2018.

Figura 43: OCT papilar de 2018.

Figuar 44: Campo visual realizado em 2018.



## Lista de tabelas

Tabela 1: Dano do N.O definido como difuso ou focal.

Tabela 2: Diferenças entre edema macular cistóide pseudofáquico clínico e edema macular cistóide pseudofáquico angiográfico.





# Lista de esquemas

Esquema 1: Classificação do edema macular.



# Lista de acrónimos e sinónimos

AF - Angiografia fluoresceínica

AMP<sub>c</sub> - Adenosina monofosfato cíclico

Anti-VEGF - Injeções intravítreas de anti-angiogénicos

AV- Acuidade visual

BHR- Barreira hematorretiniana

CCG- Camada de células ganglionares

C/D - Relação escavação/disco

CFNR- Camada de fibras nervosas da retina

CH- Histerese corneana

CV - Campo visual

DCT- Tonómetro de contorno dinâmico

D.O- Disco ótico

EM- Edema macular

EMC- Edema macular cistóide

EMCP- Edema macular cistóide pseudofáquico

EPR- Epitélio pigmentado da retina

FDT- Perimetria de frequência dupla

GAT- Tonometria de aplanção Goldmann

GNT- Glaucoma normotensional

GP- Glaucoma pigmentar

GNV- Glaucoma neovascular

HA- Humor aquoso

HTA- Hipertensão arterial

IRL - Iridotomia periférica a laser

ISNT- Inferior, superior, nasal e temporal

LIO- Lente intraocular

N.O - Nervo ótico

OCT- Tomografia de coerência ótica

OCT-A- Angio-OCT

OD- Olho direito

OE- Olho esquerdo

ORA- Analisador de resposta ocular

PEX- Pseudoesfoliativo

PIO - Pressão intraocular

POAG- Glaucoma de ângulo aberto

PP- Perimetria pulsar

SAP W.W - Perimetria computadorizada acromática

SDP- Síndrome de dispersão pigmentar

SITA - Algoritmo limiar ativo inter-sueco

SWAP- Perimetria computadorizada de ondas curtas

TPL- Trabeculoplastia laser



# 1. Glaucoma

A neuropatia ótica glaucomatosa é uma das fundamentais causas de cegueira irreversíveis em todo o mundo, sendo associada geralmente uma qualidade de vida pobre. O número de pessoas com esta condição aumentará drasticamente até 2020 e é estimado que de 64,3 milhões de pessoas com esta condição em 2013 o valor aumente para 111,8 milhões até 2040 (1-3).

Os seres humanos apresentam cerca de 35% do cérebro dedicado à visão e 1,1 milhões de axónios em cada um dos nossos nervos óticos (N.O). A capacidade do olho para ver depende da saúde do sistema ótico que foca a luz na retina, da saúde do córtex occipital que traduz a luz em objetos reconhecíveis e da saúde cerebral que interpreta os dados do sistema visual. As duas camadas mais importantes, que servem de base para o N.O, são a camada de fibras nervosas da retina (CFNR) que contém os axónios e a camada de células ganglionares da retina (CCG) que contém os corpos celulares. As fibras juntam-se no disco ótico (D.O) e atravessam aproximadamente 200-300 fenestrações da lâmina crivosa (4), sendo esta constituída por partes de colagénio (fibronectina) e por partes sem colagénio (elastina) (5).

As particularidades dos indivíduos com glaucoma são bastante típicas e muitas vezes progressivas, sendo de extrema importância avaliar ao longo dos tempos a evolução da doença. As principais características residem nas alterações do N.O e na perda de CV, sendo esta detetável após perda significativa das células gânglionares da retina (1,10). A perda de CV inicia-se na médio e periferia, avançando até à forma tubular, chegando muitas vezes a uma ilha de campo visual nos casos avançados da doença. Os defeitos característicos do CV correspondem topograficamente a alterações típicas do anel neurorretiniano e alterações CFNR (1). O anel neurorretiniano não apresenta a configuração característica, que geralmente em olhos saudáveis se apresenta como anel inferior mais largo, seguido do anel superior, nasal e temporal (regra do ISNT), enquanto que as alterações da CFNR se resumem à diminuição de células existentes.

A neuropatia ótica glaucomatosa é detetada através de oftalmoscopia, para a examinação do D.O, através de tomografia de coerência ótica para examinação da CFNR e testes de campos visuais para examinação do CV. Estes parâmetros juntamente com a PIO e outros fatores de risco, são seguidos ao longo dos tempos para ajudar a confirmar e gerir pacientes com glaucoma administrando o tratamento adequado.

Atualmente, pensa-se que esta condição, tem origem multifatorial, existindo fatores oculares e sistémicos para além da PIO que podem ser responsáveis por o desenvolvimento e progressão da doença. Muitos glaucomatosos, continuam a progredir apesar do bom controle da PIO (1).

Há evidências sólidas que existe um relacionamento íntimo entre a pressão arterial e a progressão do glaucoma. Com baixa pressão arterial sistémica existe uma baixa pressão de perfusão ocular levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo na cabeça do N.O, o que provoca dano isquémico no N.O, conduzindo então à progressão do glaucoma. Tanto a hipotensão como a hipertensão estão associados à progressão da neuropatia (6). Um estudo em 2011 realizado por Krasinska et al. concluiu que uma diminuição da pressão arterial superior a 10% está associada à progressão da doença (6,7).

A literatura recente demonstra também que uma posição supina ou invertida com um ângulo aproximado de 30 graus num tempo de 5 minutos é uma maneira rápida de induzir PIO, uma vez que reduz a pressão de perfusão ocular (8).

Geralmente a patogénese do glaucoma começa com dano axonal na lâmina crivosa que passa posteriormente a perda funcional. É possível que diferentes tipos de patogénese, como o aumento da PIO, aumento de glutamato, stresse oxidativo, formação de radicais livres, produção de citocinas inflamatórias, concentrações elevadas de óxido nítrico, isquemia e disfunção mitocondrial causem diferentes tipos de danos (1,9).

Podemos ainda classificar o glaucoma em diferentes tipos, de acordo com as diferentes particularidades de cada um como podemos ver mais à frente.

## 1.1 Tipos de glaucoma

A neuropatia ótica glaucomatosa pode ocorrer na presença ou ausência de PIO aumentada. A PIO pode induzir danos no N.O através de fatores biomecânicos ou estruturais. A PIO elevada é conhecida como um fator de risco proeminente para o desenvolvimento de danos no N.O e consequentemente neuropatia ótica glaucomatosa.

1. Glaucoma pré-perimétrico: refere-se à lesão glaucomatosa, geralmente manifestada por um D.O suspeito e/ou à presença de defeitos da CFNR, na qual não se observe nenhuma anomalia do CV. A modalidade de teste geralmente adotada para este fim é a perimetria computadorizada, para que a suspeita inicial de glaucoma não se torne num glaucoma com defeitos do CV (10).
2. Glaucoma de ângulo aberto (POAG): também conhecido como glaucoma crónico simples, é uma síndrome de neuropatia ótica progressiva, geralmente bilateral e assimétrica, que apresenta lesões características do N.O e defeitos de sensibilidade retiniana, conduzindo à perda de função visual. Este representa a forma mais comum de glaucoma e está associado a uma elevada PIO que exhibe o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença (1).

O glaucoma de ângulo aberto pode ser induzido por vários fatores. A patogénese ainda não se encontra totalmente bem definida. Algumas pesquisas postularam que danos na rede



microvascular e/ou fornecimento nutricional reduzido aos axónios das células ganglionares, pode levar à degeneração da CCG e iniciar o comprometimento glaucomatoso. O dano do N.O causado por glaucoma de ângulo aberto pode ser amplamente definido como difuso ou focal, como demonstra a tabela 1 (11).

Tabela 1

Dano difuso	Dano focal
É evidenciado por um aumento da escavação do D.O com redução do anel neuroretiniano, resultando numa depressão generalizada do CV ou da constrição do mesmo. Pode dever-se a danos na microcirculação ou a distorção da lâmina crivosa.	Resulta num alargamento assimétrico da escavação do D.O. As mudanças no CV seguem então um padrão arqueado correspondente à área do dano. Podem ser provocados por hemorragias do D.O.

Há evidências de que fatores mecânicos também estejam envolvidos no POAG, como a distorção da lâmina crivosa que pode resultar na compressão direta das células ganglionares da retina, podendo induzir perturbações no transporte dos axónios dando origem a dano celular (11).

Ambos os fatores, vasculares como mecânicos, podem estar presentes no olho sendo a etiologia do POAG multifatorial. Fatores como a idade avançada, fluxo sanguíneo ocular reduzido, processos apoptóticos, stresse mecânico, arteriosclerose, predisposição genética, miopia, presença de doenças autoimunes, aumento de glutamato ou níveis de óxido nítrico são fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma (12-17).

Outras doenças neurodegenerativas, como por exemplo, Alzheimer, esclerose lateral e Parkinson são caracterizadas por disfunções mitocondriais. Como existe um elevado número de mitocôndrias em torno da cabeça do N.O, uma disfunção das mitocôndrias provoca uma redução no fornecimento de energia ao D.O. O aumento da PIO perturba a função mitocondrial conduzindo à apoptose das células, levando a danos glaucomatosos (12).

Podemos ainda dividir o POAG em três categorias, sendo eles pré-trabecular associado usualmente à obstrução da malha trabecular por tecido fibrovascular (glaucoma neovascular), trabecular devido à obstrução e/ou alteração da malha trabecular (glaucoma cortisónico, glaucoma pigmentar e glaucoma pseudoesfoliativo) e pós-trabecular relacionado à obstrução do canal de Schelmm e aumento da pressão venosa episcleral (18).

2.1 Glaucoma cortisónico: os corticosteróides, são uma classe de fármacos geralmente utilizados para várias condições oculares e sistémicas. O glaucoma induzido por corticosteróides é uma forma secundária de POAG sendo a sua incidência de 2%. A elevada PIO deve-se à dificuldade de drenagem do humor aquoso (HA), pelo aumento de resistência da malha trabecular por incremento de fibronectina, elastina e laminina. Geralmente o efeito indutor dos esteróides na PIO é diretamente

proporcional ao seu grau de anti-inflamatório. A PIO regressa ao seu valor normal dentro de 1-4 semanas após descontinuação do colírio (19).

Os sinais característicos do glaucoma induzido por esteróides geralmente manifestam-se em forma de blefaroespasma, fotofobia, aumento da espessura corneana, úlceras de córnea, aumento da hipertensão ocular e catarata subcapsular posterior (19).

2.2 Glaucoma pigmentar: a síndrome de dispersão pigmentar (SDP) foi descrita pela primeira vez em 1949 por Sugar e Barbour. Esta representa uma doença autossómica dominante, caracterizada pelo distúrbio estrutural do epitélio pigmentado da íris e da consequente acumulação dos grânulos do pigmento no segmento anterior do globo ocular. A deposição desses grânulos de pigmento e hipertensão ocular pode ou não associar-se à neuropatia ótica glaucomatosa (20).

Ao examinar o comportamento da íris, as síndromes pigmentares dividem-se em 3 grupos (20):

- Síndrome pigmentar sem glaucoma
- Síndrome pigmentar com hipertensão ocular
- Síndrome pigmentar com hipertensão ocular e defeitos do CV

O pigmento surge do epitélio da íris e do corpo ciliar, como consequência de uma atrofia idiopática das camadas epiteliais da íris. Geralmente o pigmento deposita-se sobre o endotélio corneano, verticalmente em padrão fusiforme ao qual se dá o nome de fuso de Krukenberg, sendo este descrito pela primeira vez em 1899. A formação do fuso pode estar associada à cor da íris, encontrando-se, portanto, mais presente em íris de cor mais escura, com maior preponderância para afetar mulheres. O alojamento do pigmento na área trabecular pode então causar glaucoma devido à dificuldade de drenagem do HA (21).

Considera-se que 5-10% dos pacientes com SDP irá desenvolver glaucoma pigmentar (GP) em 5-6 anos após o diagnóstico. Está estimado que cerca de 15% dos doentes com SDP desenvolvem GP ao fim de 15 anos. O GP é uma doença autossómica recessiva, sendo os doentes assintomáticos, geralmente bilaterais e em 80% dos casos os indivíduos são míopes devido a câmaras anteriores mais profundas. Aparece mais em jovens, caucasianos, sendo igualmente comum em ambos os géneros, no entanto a expressão fenotípica é três vezes superior no género masculino quando comparado ao género feminino. Nos homens, a idade média de aparecimento do glaucoma localiza-se por volta dos 35 anos, sendo que nas mulheres aparece cerca de 10 anos mais tarde. Na SDP a PIO encontra-se muitas vezes dentro de valores normais (<21mmHG). Esta inicialmente é muito instável, por isso uma única medição não exclui hipertensão intraocular e glaucoma (20).

O tratamento de GP geralmente é realizado através de beta bloqueadores e inibidores de anidrase carbónica, no entanto estes não podem ser usados na SDP. A inibição dos recetores alfa-adrenérgicos é um dos tratamentos ideais tanto para a SDP como para o GP, pois causa miose e reversão da curvatura posterior da íris sem contração do músculo ciliar e acomodação indesejada. A trabeculectomia é relatada como sendo o tratamento mais eficaz no GP (20).

Apesar da baixa conversão da SDP em GP, estes doentes precisam de ser acompanhados de forma regular como indivíduos suspeitos de glaucoma.

**2.3 Glaucoma Pseudoesfoliativo:** a síndrome de pseudoesfoliação (PEX) é uma desordem sistémica da matriz extracelular relacionada com a idade, que está frequentemente associada a glaucoma secundário de ângulo aberto e catarata. É caracterizada por produção e acumulação progressiva de material fibrilar extracelular em diferentes tecidos oculares do segmento anterior (22).

A síndrome PEX afeta aproximadamente 30% das pessoas com idades superiores a 60 anos, sendo o diagnóstico composto por observação ao biomicroscópio de depósitos fibrilares anormais nas estruturas oculares do segmento anterior banhadas pelo HA. Esta é geralmente assimétrica e nunca unilateral, sendo apresentadas diversas flutuações de PIO ao longo do dia. Por vezes, pode simular um ataque agudo de glaucoma, encontrando-se presente dor, olho vermelho, edema corneal e picos de PIO acima de 50 mmHg (22).

A trabeculoplastia nestes casos tem um efeito redutor quase imediato da PIO, sendo a taxa de sucesso aproximadamente de 80%, no entanto ao fim de aproximadamente 3 anos a eficácia vai-se perdendo (22).

Dentro dos diagnósticos diferenciais da síndrome encontram-se, SDP pois a faixa etária afetada nestes pacientes é mais jovem, para além de os pigmentos se acumularem preferencialmente em estruturas angulares, uveíte pois há depósitos focais de pigmento em estruturas angulares, sinéquias anteriores periféricas, diabetes e glaucoma de ângulo fechado (22).

O material PEX é produzido por diferentes tecidos oculares, como por exemplo, de todo o tipo de células da íris, das células do epitélio pré-equatorial do cristalino, do endotélio das células vasculares, do epitélio não pigmentado ciliar, do endotélio trabecular e do endotélio corneano (48).

Os aspetos clínicos do diagnóstico de PEX assentam na deposição de material na câmara anterior, atrofia do estroma da íris, hemorragia, pobre midríase, dispersão de melanina, defeitos da barreira hematorretiniana, pseudouveíte, sinéquia posterior, instabilidade zonular, descompensação do endotélio corneano e catarata nuclear. Geralmente os olhos com PEX são mais curtos que o normal, ou seja, microftalmos (23).

A elevação crónica da PIO é causada por um aumento da resistência de saída do HA pela malha trabecular como resultado do bloqueio dos canais de drenagem do HA devido à deposição do material PEX (22).

Cerca de 25% dos POAG são originados por glaucoma PEX (24), tendo este um comportamento diferente e de pior prognóstico quando comparado ao POAG (22). Olhos com glaucoma PEX apresentam uma progressão mais rápida da doença devido à maior flutuação de PIO, picos tensionais marcados e PIO média elevada (24,48).

3. Glaucoma Normotensional (GNT): é definido como glaucoma crónico de ângulo aberto com defeito do CV progressivo e lesão do N.O, onde a PIO não tratada está dentro do intervalo estatisticamente normal ( $<21\text{mmHg}$ ). O GNT representa cerca de 52-92% do total de POAG (25). Ao redor de 20-25% dos pacientes com glaucoma nunca tiveram PIO elevada, sendo então definidos como pacientes com GNT (26).

Os fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de GNT estão associados ao estado geral, como a pressão arterial reduzida, miopia, enxaquecas, desregulação do fluxo sanguíneo, diabetes e baixa pressão de perfusão ocular. Além disso existem diversos estudos que demonstram que o GNT possui alguns indicadores oculares característicos, como hemorragias do D.O transitórias que tendem a resolver-se dentro de 4-6 semanas, atrofia peripapilar, baixa espessura corneana central e baixa histerese corneana (25-27).

Os defeitos do CV são mais profundos, mais íngremes e mais próximos do ponto de fixação nos 5º centrais do CV, sendo estes relatados como escotomas densos (25,27). O GNT é caracterizado por perda de axónios da CCG, cuja consequência é uma aparência escavada do D.O e defeitos no CV. No GNT a aparência do disco torna-se mais acinzentada ao invés de branca/pálida, uma vez que fica a visualizar-se parte da lâmina crivosa (26).

Acredita-se que o GNT seja pelo menos parcialmente dependente da PIO, uma vez que a deterioração do CV aumenta 4,2 vezes por cada incremento de  $1\text{mmHg}$ . O GNT tem maior preponderância para o género feminino devido às vias de estrogénio do sistema nervoso parassimpático (27). O tratamento convencional no GNT continua a ser a redução da PIO, pois é o único fator sobre o qual temos influência, sendo que uma redução de 30% na PIO inicial é favorável ao GNT, no entanto cerca de 12% dos pacientes podem progredir (25).

A função macular é particularmente importante para a qualidade de vida do paciente, sendo as lesões maculares as mais comuns em pacientes com GNT (9).

4. Glaucoma de ângulo fechado: ocorre em olhos predispostos, com determinadas características anatómicas, como por exemplo, ângulo iridocorneano estreito, comprimento axial reduzido, traumas e uveítes. Isto pode acontecer de uma forma súbita e dolorosa chamada de crise aguda. Uma dilatação pupilar de 20% pode causar uma crise de glaucoma (28).

Geralmente esta situação apresenta-se unilateralmente, acompanhada por dor ocular intensa, dor de cabeça, náuseas e vômitos. A visão encontra-se diminuída, frequentemente acompanhada por halos coloridos ao redor das luzes. O olho encontra-se rígido, vermelho e com pupila em midríase. O fecho do ângulo pode ser devido à íris (bloqueio pupilar, representando 25% do fecho angular), corpo ciliar (íris platô) e forças posteriores ao cristalino (glaucoma maligno) (28).

É uma emergência médica, que se não tratada rapidamente pode originar perda irreversível da visão em poucos minutos.

4.1 Glaucoma maligno ou glaucoma por bloqueio ciliar: pode desenvolver-se em olhos fáquicos, pseudofáquicos e afáquicos. Este ocorre devido à pressão que é criada na zona posterior ao cristalino pelo deslocamento posterior do HA para o vítreo. O glaucoma maligno tem uma incidência de 2-4%, com maior frequência em olhos microftálmicos, com comprimento axial reduzido, em olhos com câmara anterior estreita/plana e em olhos com menor raio de curvatura da córnea (29,30).

Von Graefe foi o primeiro a usar o termo glaucoma maligno em 1869, devido à elevada resistência que este apresentava ao tratamento (29,30).

O tratamento é realizado essencialmente com beta-bloqueadores, inibidores de anidrase carbónica, agentes hiperosmóticos e atropina. A combinação destes colírios desidrata o vítreo, reduz a produção de HA e ajuda o diafragma iridolenticular a retornar à sua posição original. Mióticos e análogos de prostaglandinas encontram-se contraindicados nestes casos (29).

5. Glaucoma congénito: a maioria das formas de glaucoma presentes na infância devem-se à dificuldade de drenagem do HA, devido ao desenvolvimento anormal do trabéculo da câmara anterior também chamado de goniodisgenesia. A goniodisgenesia é caracterizada pela persistência de tecido mesodérmico, estendendo-se da base da íris ao limbo, impedindo a drenagem de HA (31). O glaucoma congénito é quase sempre bilateral (32).

Em glaucomas congénitos puros (nas crianças até aos 3 anos de idade) o comprimento axial do olho é aumentado, enquanto que nos glaucomas congénitos tardios (crianças com idades superiores a 6 anos e jovens adultos até aos 45 anos) o comprimento axial do olho é normal, podendo por vezes existir um alargamento da córnea. Topologicamente a anomalia aparece no quadrante inferio-nasal do ângulo da câmara. Uma característica é a presença de restos patológicos mesodérmicos nas paredes laterais da íris (31).

O glaucoma congénito pode apresentar diversos sintomas, incluindo epífora, blefaroespasma devido ao edema corneano, fotofobia e olhos buftalmos. A persistência e a progressão de glaucoma congénito, pode levar a sequelas graves permanentes, como cicatrizes estromais, edema corneano crónico e astigmatismo corneano irregular. A

esclerótica expande-se lentamente, devido à influência da PIO elevada, provocando uma maior visibilidade do tecido uveal subjacente no recém-nascido e uma aparência de esclera azul (31,32).

Durante os 3 primeiros anos de vida, as fibras extracelulares do olho são mais elásticas e macias quando comparados com indivíduos mais velhos, assim a elevação da PIO provoca um aumento rápido do globo ocular, o que é especialmente evidente com o aumento progressivo da córnea e do limbo. Há medida que a córnea aumenta, a membrana de Descemet e o endotélio corneano são esticados, resultando em estrias de Haab. Nos olhos dos bebés, como as fibras são bastante elásticas, se a PIO for reduzida, as fibras voltam à sua configuração inicial (32).

6. Glaucoma neovascular (GNV): foi proposto pela primeira vez em 1963 por Weiss. Apresenta-se como uma das formas mais severas de glaucoma, sendo atribuída uma visão geralmente pobre. É geralmente secundário a uma doença do segmento posterior envolvendo retina hipóxica, que por sua vez produz fatores angiogénicos que estimulam a proliferação de vasos no segmento anterior (33,34).

Este é caracterizado maioritariamente por neovascularização da íris, ângulo da câmara anterior estreito, PIO bastante elevada com dor ocular forte. Sem intervenção atempada, há obstrução da saída do HA conduzindo a um mau prognóstico, geralmente acabando com grave perda de visão (34).

A causa de perda de visão pode ser atribuída a um ou mais fatores, como isquemia ocular grave, lesão do N.O, formação de catarata e hiperémia recorrente (33).

Pacientes com GNV avançado descrevem oclusão da veia central da retina (16%), retinopatia diabética proliferativa e síndrome isquémica ocular (60%) como principais comorbidades que colocam um paciente em risco de complicações oculares relacionadas a esta patologia. A doença obstrutiva da artéria carótida é a 3ª causa mais comum de GNV sendo responsável por 24% de todos os casos de GNV (34).

O GNV divide-se em 4 fases, sendo eles pré-trabecular onde a PIO se encontra dentro de valores normais e sem neovascularização presente, pré-glaucoma onde a PIO se encontra dentro de valores normais mas já se começa a desenvolver neovascularização na câmara anterior, ângulo aberto de GNV onde a PIO é elevada e já está presente neovascularização da íris e do ângulo, e por fim ângulo fechado de GNV onde a membrana fibrovascular sofre contratura e o paciente geralmente apresenta olho doloroso e fotofóbico (34).

As opções cirúrgicas no GNV são a trabeculectomia, dispositivos de drenagem para glaucoma e citofotocoagulação. Existe maior taxa de sucesso se a trabeculectomia for precedida de uma injeção intravítrea (35).

## 2. Alterações morfofuncionais no glaucoma

### 2.1 Segundo par craniano

No cérebro humano estão presentes 12 pares de nervos cranianos. Dentro do contexto de glaucoma, o II par craniano, nervo ótico é o mais fundamental.

A capacidade do olho para ver, depende da saúde do sistema ótico que foca a luz na retina, da saúde da própria retina que traduz a luz em estímulos elétricos, sendo estes enviados para o cérebro através do N.O, traduzindo-os em objetos reconhecíveis.

O glaucoma é uma neuropatia ótica, caracterizada por perda localizada de fibras nervosas, causando redução localizada do anel neurorretiniano, principalmente no polo superior ou inferior e aumento da escavação, com reflexões características no CV. Portanto, é fundamental a avaliação da cabeça do nervo ótico no diagnóstico e no seguimento do indivíduo com glaucoma.

#### 2.1.1 Disco ótico normal

O N.O é constituído por aproximadamente 1,2 milhões de axónios dos neurónios provenientes da CCG, agrupados em aproximadamente 1,000 feixes, suportados por astrócitos. Os feixes de fibras nervosas possuem uma distribuição específica na cabeça do N.O (também denominado de D.O) conforme o local de procedência na retina (36).

O D.O é ligeiramente oval, sendo o diâmetro vertical superior ao diâmetro horizontal em cerca de 9%. Existe uma variação considerável no tamanho da cabeça do N.O, o diâmetro pode variar de 1,18-1,75 mm, a área do D.O pode oscilar entre 0,80-5,54 mm<sup>2</sup> (37,38). O tamanho do D.O e a área de escavação podem ser amplamente hereditários até cerca de 80% (39).

A cabeça do N.O é formada na sua periferia pelo anel neurorretiniano, constituída por axónios que conferem um aspeto rosáceo ao D.O e por uma depressão central, não preenchida por tecido nervoso, denominada escavação. A escavação central tem uma cor esbranquiçada, por vezes com um pontilhado arredondado, que corresponde a fenestrações da lâmina crivosa. Em olhos normais a escavação coincide com a área de palidez, porém no glaucoma a escavação antecede a palidez (figura 1 e 2). Em relação aos quadrantes nasais e temporais, um D.O normal apresenta um anel inferior mais largo, seguidos do anel superior, nasal e temporal. Esta característica é facilmente lembrada por a mnemônica ISNT (figura 3) (36).

### 2.1.2 Disco ótico glaucomatoso

A deterioração dos axónios origina alterações estruturais rápidas das células ganglionares da retina, antes da perda do axónio levando a rearranjos sinápticos e défices funcionais. O rearranjo do tecido que ocorre nos casos de glaucoma pode desencadear alterações biomecânicas e micro-estruturais modificando o ambiente mecânico do D.O contribuindo assim para o dano glaucomatoso (11,40).

Com a perda de fibras nervosas ocorre um progressivo aumento da área de escavação. Assim escavações grandes são suspeitas de lesão glaucomatosa. No entanto, devido à grande variabilidade no tamanho da escavação entre indivíduos normais, este dado isolado é pouco específico para o diagnóstico de glaucoma. Apesar disso podemos considerar que uma relação escavação/disco (C/D)  $\leq 0,3$  está presente em 70% os indivíduos normais, enquanto que uma relação C/D  $\geq 0,6$  está presente em apenas 4% dos indivíduos normais, sugerindo assim que a relação C/D  $\geq 0,6$  se relaciona mais com indivíduos glaucomatosos (36).

A relação C/D vertical geralmente é superior à relação C/D horizontal em 57% dos indivíduos que apresentam glaucoma, sendo que apenas 2% dos indivíduos normais apresentam esta condição (figura 4). A assimetria dos D.O também é um aspeto muito importante para a avaliação de indivíduos com glaucoma, pois apenas 0,5% dos indivíduos normais apresentam escavações assimétricas maiores que 0,2 (figura 5) (36,38,41).

A lâmina crivosa localiza-se na região posterior da esclera e consiste numa rede de bandas de tecido conjuntivo e poros, que fornece suporte estrutural e nutricional aos axónios das células ganglionares à medida que elas atravessam a cabeça do N.O em direção ao cérebro. Acredita-se que é na lâmina crivosa que se inicia a lesão das fibras nervosas, já que é a este nível que os axónios são mais vulneráveis ao stresse imposto pela PIO (42,43). O aspeto da lâmina também deve ser observado, pois indivíduos com glaucoma geralmente exibem poros com aspeto ovalado em vez de poros redondos, como acontece nos indivíduos normais (36).

A lesão glaucomatosa afeta inicialmente feixes de fibras inferiores e superiores, o que faz com que no princípio da lesão ocorra um afilamento da bainha neuronal nos polos, fazendo com que a regra ISNT seja desrespeitada e a escavação vertical aumente. Ao longo do meridiano horizontal as fibras nervosas são mais espessas e mais densas poupando então estas à deformação (11,42). Defeitos localizados no anel neurorretiniano decorrem da perda localizada de fibras nervosas sendo associadas ao aparecimento de escotomas arqueados, muito comuns em glaucomas (figura 6) (36,42).

## 2.2 Alterações nos campos visuais

Na fase inicial do glaucoma a perda visual é despercebida pelo paciente. Alguns estudos (1,10) demonstraram que é necessário a perda de um número significativo de fibras nervosas para ser percebida a presença de lesão glaucomatosa.



Uma taxa de redução de 1  $\mu\text{m}/\text{ano}$  corresponde a um risco de 2,05 vezes superior de desenvolver defeitos do CV. A hemorragia do D.O que ocorre principalmente no quadrante infero-temporal, precede ou vem acompanhada de defeito localizado das fibras nervosas (sinal de Hoyt), antecipando o aparecimento de defeito em cunha (notch) do anel neurorretiniano e consequente alteração do campo, principalmente nos 10° centrais (figura 7)). Por cada 1 dB de deterioração do CV na linha de base, o risco de uma rápida perda de CV subsequente é de 11% (9,36,44).

As alterações no CV são vistas apenas quando 40% das células ganglionares forem lesadas. Os defeitos campimétricos incluem o degrau nasal (mais frequente em estágios iniciais da doença) (figura 8), escotoma arqueado (figura 9), escotoma paracentral (figura 10), escotoma de Seidel (escotoma paracentral adjacente à mancha cega) (figura 11), defeito temporal em cunha (figura 12), diminuição generalizada de sensibilidade (figura 13), escotoma anular (formado pela união de 2 escotomas arqueados, um superior e outro inferior) (figura 14) e campo tubular (diminuição concêntrica da sensibilidade além dos 10° centrais do CV) (figura 15) (36,45).

Na fase inicial da neuropatia ótica glaucomatosa cerca de 33,3% dos pacientes apresentam um defeito campimétrico em degrau nasal superior, enquanto que na fase moderada da neuropatia cerca de 47,6% dos indivíduos apresentam este defeito. Na neuropatia ótica grave o mais frequente é o escotoma arqueado superior, com cerca de 49,1% das pessoas a apresentarem este defeito. Nos glaucomas iniciais o arco superior interno foi mais acometido em comparação ao arco inferior interno em cerca de 14,3% e o arco superior externo foi mais acometido que o arco inferior externo em cerca de 10,2%. O hemi-campo superior cujos pontos correspondem ao anel neurorretiniano do quadrante inferior do D.O é a região mais acometida no POAG (45).

## **2.3 Alterações na tomografia de coerência ótica (OCT)**

A tomografia de coerência ótica é um método não invasivo de elevada importância no diagnóstico e monitorização da progressão glaucomatosa.

O desenvolvimento do OCT possibilitou a medição reproduzível, automática e quantitativa da espessura da camada de fibras nervosas peripapilar, que diminui com a progressão da doença (figura 16), permite medir os parâmetros topográficos do D.O. onde a relação C/D se apresenta superior num indivíduo com patologia comparativamente a um indivíduo sem patologia (figura 16) e por último avalia a espessura da mácula, que se reduz na presença da neuropatia (figura 17), uma vez que esta complementa a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar pois a mácula contém mais de 50% das células ganglionares da retina (9,36,46-48).

A imagem do OCT macular no glaucoma, mede a espessura interna da camada retiniana na área macular, que consiste na CFNR, CCG e camada plexiforme interna. A diminuição da

espessura das células ganglionares maculares está associada à diminuição da densidade dos vasos superficiais maculares em olhos com glaucoma, no entanto também pode ser afetada por outros fatores como a idade avançada (47), sendo de especial importância associar os achados maculares às restantes descobertas glaucomatosas.

### 3. Causas e fatores de risco no glaucoma

O glaucoma, é uma neuropatia ótica de origem multifatorial, pois embora a PIO seja um fator muito importante no diagnóstico da doença, nem sempre um bom controlo da PIO suaviza a progressão desta. Existem diversos indivíduos que apresentam PIO acima dos limites normais ( $>21\text{mmHg}$ ) que nunca desenvolveram sinais de doença, designando-se esses por hipertensos oculares. Contudo, existem outros pacientes com PIO dentro dos valores normais ( $<21\text{mmHg}$ ) que prosseguem com o desenvolvimento da doença, revelando-nos assim que a PIO não é o único fator que faz com que a doença se manifeste e progrida.

- Fatores de risco demográficos: idade avançada, indivíduos de raça negra uma vez que estes apresentam D.O. de tamanho superior com um anel neuroretiniano mais adelgado, ou seja, têm menor reserva de fibras nervosas e córneas mais finas. Pessoas que vivem em áreas urbanas tem um incremento de 58% no desenvolvimento de POAG quando comparado com áreas rurais, isto pode ser devido em grande parte à maior prevalência de stresse, poluição, dieta entre outros fatores. Existe maior incidência em indivíduos asiáticos. No POAG não existe concordância sobre qual o género que é mais afetado pela doença, no entanto no GNT e no glaucoma de ângulo fechado, o género feminino é o mais afetado (1-3,12,15).
- Fatores genéticos: 4 genes estão identificados na predisposição da doença. Miocilina que se associa de 22-36% dos casos de POAG de início juvenil, de 2-4% nos casos de glaucoma tardio, Optineurina associado a 16,7% dos casos de GNT, gene WDR36 cujas mutações condicionam o aumento da suscetibilidade de desenvolver glaucoma e por fim o gene ASB 10 que se associa aos casos de POAG (15,16,40). Para além dos genes envolvidos, existem outros fatores associados. A hereditariedade em relação à relação C/D é de 0,48, sendo que aproximadamente 80% das variações do D.O são geneticamente determinadas (39). Existem fortes indícios que os micro-RNA29a e micro-RNA29b desempenham papéis importantes na patogénese do POAG, pois estão ligados à manutenção do equilíbrio do HA, mudança na malha trabecular e à apoptose das células ganglionares da retina (40,49).
- Fatores sistémicos: existem evidências sólidas que fatores vasculares estão envolvidos na fisiopatologia do glaucoma. A hipertensão sistémica ou hipotensão levam a dano microvascular ou à perfusão ocular local reduzida contribuindo assim para dano isquémico do N.O (6,7,11,13).

- Fatores oculares: de acordo com os princípios biomecânicos, a geometria do globo ocular, a anatomia do tecido e as propriedades mecânicas do tecido determinam a forma como a PIO se traduz em stresse sobre os tecidos. Grandes flutuações de PIO podem ser um fator adicional para a lesão glaucomatosa, miopia, D.O com escavações maiores tem maior preponderância para dano glaucomatoso. A baixa espessura da córnea central e a baixa histerese corneana (CH) também estão intimamente relacionados com a neuropatia (2,12,52).
- Outros fatores: o uso de corticosteróides para diversas doenças oculares/sistémicas podem levar ao aumento da PIO, pois os esteróides causam estabilização das membranas lisossómicas e acumulação de glicosaminoglicanos polimerizados na malha trabecular levando à dificuldade de drenagem do HA (19). O aumento de glutamato e óxido nítrico também se encontra associado à progressão glaucomatosa, pois são neurotóxicos e provocam danos na CCG (1,12,17,26), assim como hemorragias do D.O (25,27). Existe uma redução de volume, densidade e número de neurónios nas camadas parvo e magnocelulares do núcleo geniculado lateral, devido ao facto de o glaucoma ser considerado uma doença degenerativa, caracterizada pela perda seletiva de neurónios com consequente declínio funcional progressivo, ou seja, o processo degenerativo em alguns casos pode ser desencadeado e/ou facilitado por uma doença neuronal concomitante apenas parcialmente influenciada pela PIO elevada. Doentes com Parkinson são mais suscetíveis a danos glaucomatosos, existindo cerca de 23,7% de defeitos visuais glaucomatosos nestes indivíduos (50). O mais importante entre as vias envolvidas estão a via MAP-QUINASE que desempenha um papel essencial nas células eucarióticas traduzindo os sinais de stresse ambiental na alteração da expressão génica (40). A postura supina ou invertida aumenta a PIO devido a um aumento da pressão venosa episcleral, reduzindo assim a pressão de perfusão ocular (6,8).

## 4. Exames de diagnóstico no glaucoma

O diagnóstico precoce e tratamento do glaucoma, são essenciais para reduzir o risco de perda visual irreversível. A chave para o diagnóstico é a identificação de mudanças morfológicas na cabeça do N.O, da CFNR e das anormalidades funcionais. Existem diferentes métodos de detetar, avaliar e quantificar a presença/progressão da patologia, dividindo-se em estruturais, para casos iniciais e funcionais para casos mais avançados (48).

É muito importante que o diagnóstico não se baseie apenas num único exame, pois devido à variabilidade entre indivíduos normais, diversas condições podem parecer patológicas mesmo não o sendo, dando por vezes origem a tratamentos inadequados.

### 4.1 Oftalmoscopia

A oftalmoscopia é um exame de extrema importância onde se visualizam estruturas do fundo ocular, como o D.O. e a sua relação C/D, os vasos retinianos, a retina e a mácula. O princípio ótico consiste na projeção de luz proveniente do oftalmoscópio para o interior do olho e mediante a reflexão dessa luz na retina é possível observar as estruturas. Existem 2 tipos de oftalmoscopia, uma direta onde se adquire uma imagem ampliada, mas com um restrito CV e uma indireta onde a imagem não é tão ampliada, mas se obtém um campo de visão sobre a retina superior ao da oftalmoscopia direta.

Em adultos e crianças o exame deve ser realizado regularmente para o diagnóstico precoce de diversas doenças oculares e também sistémicas.

A oftalmoscopia aliada a outros exames pode confirmar a presença de glaucoma, permitindo que o tratamento seja iniciado.

### 4.2 Tonometria

As medidas precisas da PIO são essenciais para o diagnóstico e acompanhamento da doença. Embora a origem do glaucoma seja considerada multifatorial, a PIO continua a ser um dos únicos fatores sobre o qual podemos agir de forma eficaz.

A tonometria consiste na medida indireta da PIO mediante o uso de um tonómetro. O fundamento da tonometria baseia-se na relação existente entre a PIO e a força que é necessário exercer para conseguir deformar a córnea. A deformidade pode produzir-se por indentação, como com o tonómetro de Schiotz ou por aplanção como o tonómetro de Goldmann, tono-pen e analisador de resposta ocular (ORA).

A primeira técnica introduzida por William Bowman em 1826, para a medição da PIO consistia em estimar a PIO por palpação do globo ocular através da pálpebra superior (figura 18), no entanto, como esta técnica era bastante subjetiva foi necessário criar outra. Mais

tarde Hjalmar Schiotz introduziu o tonómetro de indentação, também conhecido por tonómetro de Schiotz em 1905 (figura 19). Esta técnica de medição da PIO não era direta, pois consoante o peso utilizado era necessário uma tabela de conversão para mmHg, o que não era de todo prático. Esta técnica continha alguns fatores de erro, como por exemplo, a espessura, curvatura e rigidez corneanas que alteravam a precisão do diagnóstico (51).

Posteriormente à tonometria de indentação, surgiu a tonometria de aplanção de Goldmann (GAT), sendo considerada o padrão ouro para a medição da PIO nos dias atuais, devido à elevada precisão e baixo erro de medição (50).

O GAT aplica a lei de Imbert-Fick para a medição da PIO. Esta é proporcional à pressão aplicada ao globo ocular e à espessura da córnea, que varia de indivíduo para indivíduo. Contudo, o olho humano não se comporta como uma esfera ideal uma vez que a córnea é rígida e resiste à deformação. O dispositivo possui um cone com uma sonda que entra em contacto com o globo ocular e abriga um biprisma que transforma a córnea em 2 semicírculos, medindo assim a PIO (figura 20). Como os restantes métodos para a medição da PIO, este também apresenta diversos fatores de erro, sendo eles o excesso de lágrima produzindo miras com anéis mais largos, ou a falta desta, produzindo miras mais finas. O astigmatismo corneano superior a 3 dioptrias, vai transformar as miras em elipse sendo difícil conseguir medir com precisão a PIO, o comprimento axial do olho, a espessura corneana, a rigidez da córnea e a curvatura da córnea também são importantes fatores de erro do GAT (50).

Para tentar resolver as limitações do GAT surgiu o tonómetro de contorno dinâmico (DCT), também chamado de tonómetro de Pascal, que foi descrito por Kanngiessen em 2002. Este instrumento apresenta uma sonda côncava com 7mm de diâmetro que se adapta perfeitamente à superfície da córnea, não alterando a sua curvatura ou forma. Os valores de DCT superestimam os valores da PIO em cerca de 0,7-4,4 mmHg (50).

Por fim, a última técnica de medição da PIO introduzida foi o analisador de resposta ocular que fornece informações sobre as propriedades biomecânicas da córnea sendo capaz de corrigir as leituras da PIO para esses fatores, minimizando as fontes de erro. A deformação corneana é monitorizada por um sistema eletro-ótico para obter 2 valores de pressão correspondentes a cada estado de aplanção. A diferença entre estas duas pressões dá origem à histerese corneana (CH). Valores reduzidos de CH apresentam maiores alterações da cabeça do N.O resultando assim em progressão glaucomatosa (figura 21). Por cada diminuição de 40µm na espessura corneana central o risco de desenvolver defeito no CV é de aproximadamente 7% (50,52,53).

### **4.3 Tomografia de coerência ótica (OCT)**

O dano estrutural pode muitas vezes ser detetado antes do desenvolvimento de perda visual detetável, através da observação da relação C/D, da avaliação do número de fibras nervosas presentes na retina e através da avaliação da espessura macular.

Existem três tipos de aparelhos de análise computadorizada do D.O e da CFNR, que permitem a diferenciação entre disco óticos normais e discos óticos glaucomatosos e permite ainda monitorizar a progressão da doença através da avaliação das alterações da cabeça do N.O. e CFNR ao mesmo tempo. Dentro destes temos:

1. Oftalmoscopia confocal de varrimento laser (HRT): o laser HRT varre pontos sucessivos no fundo ocular. O HRT utiliza-se para capturar imagens tridimensionais do D.O. em diferentes profundidades, sendo o uso principal identificar a deformação superficial do D.O. como um marcador de início da neuropatia ótica (48,50).
2. Polarimetria de varrimento laser (GDx): apenas após a perda de 50% das fibras nervosas é que se conseguem ver mudanças da CFNR por oftalmoscopia, pois antes de chegar a esse patamar as fibras nervosas perdidas estão localizadas na camada média/profunda da CFNR, daí a necessidade de um outro método de diagnóstico. O GDx é um polímetro designado para medir de forma objetiva e quantitativa a espessura da CFNR. Nos indivíduos normais os valores da espessura da CFNR peripapilares formam um padrão característico, conhecido como “*double-hump curve*” (figura 22). Este tende a subestimar a espessura nos setores nasal e temporal, sendo estas dependentes da idade do paciente, pois com o avanço da idade a espessura da CFNR tende a ser menor (54).
3. OCT: a tomografia de coerência ótica tem sido uma importante ajuda na deteção e monitorização do glaucoma. O OCT é um método não invasivo de não contacto, de imagens seccionais em cortes de alta resolução. Desde a sua primeira introdução por Huang et al. em 1991 esta tecnologia revolucionou o diagnóstico e tratamento de distúrbios da retina e do N.O. (55). As imagens obtidas analisam e quantificam a espessura das fibras nervosas. Alterações nos meios óticos ou outra patologia que reduza a transmissão e a refletividade da luz representam um limite para esta técnica, tal como movimentos oculares e/ou de cabeça. O funcionamento do OCT é baseado na interferometria de baixa coerência, o qual mede o tempo de atraso da luz refletida nas diferentes estruturas oculares. Inicialmente o OCT introduzido foi o de domínio temporal (TD-OCT) e mais recentemente foi introduzido o de domínio espectral (SD-OCT) que fornece visões transversais da lâmina crivosa com alta resolução axial, permitindo caracterizar mudanças na superfície laminar, levando a uma melhor reprodutibilidade e precisão na quantificação de danos estruturais. No entanto o SD-OCT não permite a visualização do epitélio pigmentado da retina (EPR) e da coróide (42,55). A imagem morfológica laminar é limitada então por aberrações oculares que causam a degradação da resolução do SD-OCT (43,50,55).

A imagem OCT a nível macular, tem extrema importância pois mais de 50% das células ganglionares encontram-se na mácula. A imagem OCT da mácula no glaucoma mede

essencialmente a espessura interna da camada retiniana da área macular, que consiste na CFNR, CCG e camada plexiforme interna (46,47).

#### **4.4 Perimetria computadorizada/Campimetria**

A função visual pode ser avaliada de diversas formas, sendo a forma habitual a medida da acuidade visual (AV). Quando se observam optótipos para medição da AV, existe em condições normais, a noção do espaço à volta. À noção deste espaço dá-se o nome de CV, e o seu estudo é designado por perimetria computadorizada/campimetria.

O glaucoma afeta vários parâmetros da função visual, sendo a deterioração progressiva do campo visual o mais importante. A perda de CV inicia-se na média e periferia e avança em forma tubular, chegando muitas vezes a uma ilha de visão central nos casos avançados da doença. Uma vez que a perda de campo visual, se traduz na lesão das fibras nervosas é essencial uma avaliação da função visual.

De entre os testes de avaliação funcional no glaucoma, a perimetria computadorizada acromática convencional (SAP W.W) é muito utilizada sendo definida pelo contraste de Weber. Baseia-se na apresentação de um estímulo branco sobre um fundo branco e é apontada como padrão ouro no diagnóstico e monitoramento do glaucoma (48,56).

A SAP W.W apresenta um estímulo de tamanho III de Goldman (4mm<sup>2</sup>) na pesquisa de campo visual. No entanto alguns estudos sugeriram que um alvo de tamanho superior, Goldman V (64mm<sup>2</sup>), estaria associado a uma maior reprodutibilidade e a uma maior sensibilidade, uma vez que as medidas de Goldman III não são confiáveis quando a sensibilidade do CV cai para os 20 dB (58).

Entretanto, o SAP W.W não permite o diagnóstico precoce da lesão glaucomatosa, pois as primeiras alterações perimétricas somente são detetadas quando 20-40% das fibras nervosas forem lesadas. Um dos principais impedimentos do uso do SAP W.W na determinação da progressão glaucomatosa, acomete-se à grande variabilidade dos CV sendo altamente influenciado pelos níveis de atenção do paciente (48,59).

Com o intuito de diagnosticar o glaucoma de forma mais precoce, novos testes de avaliação funcional foram desenvolvidos, como a perimetria pulsar (PP), a perimetria computadorizada de ondas curtas (SWAP) e a perimetria de frequência dupla (FDT).

A PP foi desenvolvida por Gonzalez-Hernandez para testar funções de sensibilidade ao contraste e de sensibilidade espacial simultaneamente. Existe maior sensibilidade comparativamente com a SAP W.W para detetar defeitos glaucomatosos de forma precoce (59).

A SWAP permite isolar e medir a função das células koniocelulares, também conhecidas como interlaminares, quer isto dizer que, a contribuição das vias sensíveis ao vermelho e



verde é suprimida para que as respostas sejam dominadas pela via sensível ao azul (56). Esta avalia também uma fração específica de células ganglionares, evitando assim o fenómeno de redundância. A SWAP deteta perda da CCG na zona macular, ao contrário do SAP W.W, no entanto o tempo da realização do teste é longo, uma vez que o SWAP de 1ª geração utiliza o limiar completo “*full-threshold*” (48,56,60).

Embora a ideia de que a SWAP possa detetar alterações glaucomatosas precocemente, cerca de 3-4 anos antes da SAP W.W (61), existem diversas desvantagens na utilização desta técnica que fazem com que não seja utilizada nos dias atuais, como o elevado tempo de teste que proporciona fadiga ao paciente, o elevado custo, a elevada sensibilidade a alterações de densidade do cristalino, como por exemplo, cataratas que absorvem os curtos comprimentos de onda provocando assim uma perda generalizada no CV, maior flutuação entre os testes, resultados falsos positivos e falsos negativos superiores (56-62).

O FDT baseia-se na ilusão de duplicação de frequência que ocorre ao visualizar uma rede sinusoidal de baixa frequência espacial submetida a cintilações de contra-fase em alta frequência temporal, que pode ser definida pelo contraste de Michelson (48,56). O FDT avalia as células magnocelulares e apresenta 32 pontos de teste separados por 2º na área macular podendo detetar a perda de campo glaucomatoso antes da SAP W.W. A perda funcional na zona macular é superior quando vista pelo FDT comparativamente à SAP W.W (48,56,60).

O FDT de 1ª geração (FDT<sub>1</sub>) produz bons resultados na deteção de perdas de CV produzidas por lesões glaucomatosas (63).

Foi desenvolvido o algoritmo limiar ativo inter-sueco (SITA) reduzindo o tempo de teste e a variabilidade inter-teste, surgindo assim a 2ª geração do SWAP e do FDT (56,61).

O desenvolvimento do SWAP-SITA (2ª geração de SWAP), reduziu significativamente o tempo de teste comparativamente ao SWAP, ampliou o alcance dinâmico de sensibilidade, diminuiu a variabilidade do limiar e corrigiu a densidade do cristalino (56,61,64).

A 2ª geração de FDT (FDT<sub>2</sub>), aumenta a resolução espacial usando um padrão de teste semelhante ao SAP W.W, apresenta estímulos menores que FDT<sub>1</sub>, permitindo que um maior número de locais seja examinado, proporcionando maior detalhe da distribuição de CV perdido (48,63). Ao contrário do SAP W.W, a variabilidade da medição aumenta com a deterioração da sensibilidade para qualquer geração de FDT. Este tem menos níveis discretos, cerca de 15 níveis, sendo uma desvantagem comparativamente ao SAP W.W podendo afetar a sensibilidade na deteção da progressão glaucomatosa (56).

O dano glaucomatoso precoce é idiossincrático e pode aparecer primeiro no SWAP/FDT e posteriormente no SAP W.W ou vice-versa. Com isto, podemos concluir que nenhum teste único pode tornar-se padrão ouro na deteção precoce do glaucoma (58,61,64).

## 5. Tratamentos para glaucoma e suas complicações

O glaucoma não tem cura e as lesões já presentes não podem ser revertidas. Portanto, o objetivo do tratamento no glaucoma é reduzir a PIO, ou aumentando a drenagem do HA, ou diminuindo a produção deste evitando assim novas lesões do D.O.

Classicamente o tratamento pode ser dividido em três linhas de base, farmacologicamente (por colírios/comprimidos e por injeções intravítreas de anti-angiogénicos), por laser (trabeculoplastia, iridotomia/iridoplastia periférica) e por fim a cirurgia (trabeculectomia, goniotomia e trabeculotomia, cirurgia de implante de válvula de drenagem e facoemulsificação).

### 5.1 Tratamento farmacológico

A primeira linha de abordagem é a farmacológica. Existem cerca de 6 classes de fármacos diferentes disponíveis em forma de colírios/comprimidos. Por fim, caso os fármacos em forma colírios/comprimidos não sejam eficazes, são realizadas injeções intravítreas de anti-angiogénicos.

Atualmente estes fármacos são receitados consoante uma ordem (65):

1. Antagonistas beta-bloqueadores adrenérgicos: reduzem a produção de HA diminuindo a produção de adenosina monofosfato cíclico ( $AMP_c$ ) no epitélio não pigmentado do corpo ciliar. Reduzem a produção do HA em 20-50% e a PIO entre 20-30%. A posologia recomendada máxima é 1 gota, duas vezes ao dia por olho afetado preferencialmente ao acordar. Os beta-bloqueadores são mais propensos a causar efeitos secundários como broncoespasmo, braquicardia, hipotensão arterial sistémica, olho seco, ceratite puntacta superficial, entre outros.
2. Análogos de prostaglandinas: remodelam a matriz extracelular do musculo ciliar da íris e aumentam a drenagem do HA pela via úveo-escleral. Diminuem a PIO até 40%, sendo rapidamente metabolizados. São os fármacos preferidos no POAG pois apresentam efeito hipotensor ocular superior aos outros fármacos. Foram descritos como efeitos secundários adversos a dispneia, hiperémia conjuntival, hiperpigmentação da íris em 17% dos usuários. Podem promover o agravamento de ceratite herpética, edema macular cistóide após cirurgia de catarata e uveíte. A posologia recomendada é 1 gota, uma vez ao dia por olho afetado ao deitar.
3. Recetores adrenérgicos: reduzem a produção do HA por vasoconstrição dos vasos ciliares. Os recetores adrenérgicos podem ser seletivos para recetores alfa-agonistas 2

umentando assim a saída do HA pela via úveo-escleral. Os efeitos colaterais apresentam-se como aumento da pressão arterial, oclusão do ponto lacrimal em uso prolongado, pode precipitar crise glaucomatosa, além de causar blefarconjuntivite e agravamento de edema macular cistóide. Promove a redução de 26% da secreção do HA, sendo a dose máxima recomendada três vezes ao dia, no entanto é preferível a sua utilização apenas duas vezes ao dia. Os efeitos colaterais são a alergia ocular, folículos conjuntivais e edema palpebral.

4. Inibidores da Anidrase Carbónica: diminuem a produção do HA e provocam um aumento da saída deste por contração da malha trabecular. Os efeitos secundários principais são a diurese, irritação ocular e alterações visuais transitórias. A redução da PIO encontra-se entre os 15-20%.
5. Parassimpaticomiméticos: os nervos parassimpaticomiméticos inervam o músculo constritor da pupila e o músculo ciliar. Os fármacos são, portanto, constritores pupilares. Há um aumento da drenagem do HA, sendo a redução máxima da PIO 20-25%. Estes fármacos são pouco utilizados devido aos elevados efeitos secundários que estes provocam e devido à fraca adesão ao tratamento, pois devem ser utilizados de 4 em 4 horas. De entre os efeitos secundários, destacam-se o transtorno de acomodação devido à miopia induzida, epífora, enxaqueca, descolamento da retina possivelmente por tração vítrea e promovem o aumento da permeabilidade da barreira hematoaquosa levando ao incremento de inflamação. Estes estão contraindicados em pacientes que apresentem uveítes, hifemas e rubeose iridis.
6. Agentes Hiperosmóticos: estes fármacos são bastante úteis quando existe uma elevação repentina da PIO, não são muito utilizados. Entre os efeitos colaterais encontram-se a dor de cabeça, insuficiência cardíaca aguda ou infarto do miocárdio.

Por fim temos as injeções intravítreas de anti-angiogénicos. As injeções de anti-angiogénicos (anti-VEGF) são geralmente usadas, essencialmente no glaucoma, para a regressão da neovascularização do segmento anterior no GNV. Os anti-VEGF atuam parando uma proteína chamada de fator de crescimento vascular (VEGF) produzido por células na retina. A produção do VEGF é aumentada por hipóxia (falta de oxigénio), estimulando assim o crescimento de vasos sanguíneos adicionais (66).

A administração de anti-VEGF pode ser tópica, subconjuntival, intracamerular e intravítrea. Existem 3 isoformas de VEGF que afetam diretamente a angiogénese e a fibrose, sendo eles o VEGF 165, VEGF 121 e VEGF 189 (66).

Os efeitos colaterais são geralmente hemorragias vítreas, aumento da PIO transitória ou sustentada quando existe um número repetido de injeções, lesões do cristalino,

descolamentos da retina, oclusão da artéria central da retina, alterações morfológicas, alterações nos fibroblastos corneanos e endoftalmite (66).

## 5.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico no glaucoma pode ser realizado por laser em algumas situações, enquanto que noutras situações o mesmo não é indicado.

- Tratamento por laser:

A primeira tentativa de reduzir a PIO por modificação do trabéculo com laser deve-se a Krasnov em 1973. A trabeculoplastia laser (TPL) deve ser considerado como um tratamento físico poderoso no início, mas com eficácia decrescente ao longo dos tempos, existindo uma falência de aproximadamente 50%. A TPL consiste na aplicação de energia laser sobre a malha trabecular. As alterações acarretam o aumento da drenagem do HA e consequentemente redução da PIO. Em comparação com outras alternativas, tem a vantagem, em relação à medicação, de não dependerem do uso crónico de colírios e consequentemente não dependem da adesão por parte do paciente. A TPL pode ser útil tanto nos glaucomas de ângulo aberto primário, como no pseudoesfoliativo, pigmentar ou cortisonico, mas não no glaucoma de ângulo fechado ou nos glaucomas com alteração do ângulo iridocorneano, como é o caso do glaucoma congénito. O tratamento é minimamente invasivo, sendo os efeitos secundários reduzidos em importância e duração e não exige utilização repetida. Como todos os tratamentos cirúrgicos, este também apresenta desvantagens, sendo elas um pico tensional precoce, formação de sinéquias periféricas e dor (48).

A iridotomia laser é um procedimento oftalmológico que consiste em fazer um furo na periferia da íris com laser. Esta permite a comunicação entre a câmara anterior e posterior, igualando as pressões nos dois locais. Por este motivo também é conhecida por iridotomia periférica laser (IRL). Esta está indicada para situações de evidência ou suspeita clínica de bloqueio pupilar. Utiliza-se ainda na prevenção do encerramento agudo ou crónico do ângulo iridocorneano. Constitui atualmente o tratamento convencional de 1ª linha no glaucoma ou hipertensos oculares por encerramento primário do ângulo, tendo substituído a iridectomia cirúrgica nos finais dos anos 70. A iridotomia laser é mais eficaz no controle da PIO em pacientes geralmente mais jovens, com menos de 40 anos, admitindo-se que tal seja consequência de menor alteração da malha trabecular. O laser YAG veio então substituir o Argón na execução do IRL sendo a necessidade de energia utilizada inferior, diminuindo assim os eventuais efeitos secundários na córnea, cristalino e na retina. A iridotomia não possui, normalmente, riscos associados, no entanto à semelhança de qualquer outro procedimento podem ocorrer complicações, como por exemplo, subida transitória da PIO, opacificações localizadas no cristalino, lesões na córnea, hemorragias intraoperatórias, sinéquias posteriores, hifemas, inflamação da câmara anterior, cataratas, edema macular cistóide, hipópion e glaucoma maligno (48).

- Tratamento cirúrgico:

A trabeculectomia é apresentada como uma técnica cirúrgica realizada no tratamento de glaucoma com o principal objetivo de diminuir a PIO, evitando a progressão da doença. É normalmente realizada no glaucoma primário de ângulo aberto, quando outro tratamento falha. Consiste na realização de uma fístula, que comunica com a câmara anterior, na região do seio camerular, possibilitando a drenagem do HA (67,68) (figura 23). Geralmente é utilizado um fármaco (mitomicina-C) de modo a reduzir a inflamação, aumentando assim a eficácia e a funcionalidade, tornando este procedimento mais eficaz (67-69).

A trabeculectomia está sujeita a diversas complicações que se resumem a, hemorragia orbitária ou hemorragia conjuntival, rotura do retalho conjuntival ou escleral (que ocorre devido à proliferação de fibroblastos e agiogénese), hemorragia da coróide, endoftalmite, catarata secundária e maculopatia de hipotonia (67-69).

A trabeculectomia é tecnicamente mais fácil que a goniotomia e a trabeculotomia, no entanto a trabeculectomia primária não é um procedimento de primeira linha no tratamento de glaucoma congénito, devido a uma maior incidência de complicações e menor índice de sucesso na normalização da PIO (32).

O glaucoma congénito pode manifestar-se de diversas formas, sendo algumas mais graves e outras menos graves, resultando assim na necessidade de utilizar diferentes abordagens de tratamento. O tratamento clássico para o glaucoma congénito primário foi a goniotomia, embora tenha havido um decrescente uso, passando a usar-se uma nova técnica, a trabeculotomia.

A goniotomia apareceu em 1936 por Otto Barkan. A palavra tem origem grega, sendo que gónio representa ângulo e tomia representa cortar. Este procedimento cirúrgico consiste assim no corte do tecido trabecular para melhor drenagem do HA, aumentando o ângulo iridocorneano levando à diminuição da PIO (figura 24). Uma vez que a goniotomia necessita de uma córnea transparente para a sua realização, apareceu uma nova técnica, a trabeculotomia de ab externo que pode ser realizada com córnea edematosa, ou seja, não transparente (32).

A trabeculotomia consiste essencialmente em praticar um túnel intra-escleral que permite que o HA filtre abaixo da conjuntiva. Esta operação controla a PIO em cerca de 90% dos casos, existindo menor incidência de catarata pós-operatória e poucas complicações quando comparado com a goniotomia (32).

A trabeculotomia tem diversas vantagens relativamente à goniotomia. Em 1º lugar pode ser realizada com precisão em córneas edematosas, como foi descrito anteriormente. Em 2º lugar o procedimento é anatomicamente preciso na rotura da parede interna do canal de Schlemm e da malha trabecular, criando continuidade entre a câmara anterior e o canal de Schlemm. Em 3º lugar este procedimento não exige a introdução de instrumentos

pontiagudos na câmara anterior, diminuindo assim o risco de danos a outros tecidos. Em 4º lugar é possível fazer a incisão em torno de 360º num único procedimento. Por fim a goniotomia controla a PIO em cerca de 64-77%, enquanto que a trabeculotomia controla a PIO em cerca de 90% (32).

Os implantes de drenagem para glaucoma são dispositivos compostos por um longo tubo de silicone posicionado tipicamente na câmara anterior para diminuição da PIO. O uso de implantes de drenagem para glaucoma, como opção cirúrgica primária, tem aumentado, sob a justificativa de menor frequência de complicações precoces e maior facilidade técnica. Existem atualmente 2 tipos de implantes, os valvulados como o implante de Ahmed e o implante Eagle Vision, e os não valvulados como o implante de Baerveldt (70,71).

Existem cerca de 3 modelos da válvula de Ahmed, o modelo Ahmed S2, Ahmed S3 e por último e mais recente o Ahmed FP-7, um implante de silicone que oferece uma maior redução da PIO. O implante de Ahmed apresenta uma taxa de sucesso que varia entre os 68-100%. Este contém uma válvula unidirecional que abre em resposta a um aumento de pressão na câmara anterior e, portanto, ajuda a reduzir o risco de complicações, como a hipotonia (70,71).

Relativamente ao implante não valvulado, Baerveldt, existem cerca de 3 tamanhos distintos, o que permite uma maior ou menor drenagem do HA, consoante o tamanho da placa de drenagem. Comparativamente ao Ahmed, o Baerveldt apresenta uma maior redução da PIO a longo prazo e uma taxa de sucesso que varia entre os 43-100%. Uma vez que a placa de drenagem no implante de Baerveldt tem um tamanho aproximadamente de 350mm<sup>2</sup> e a placa de drenagem do implante de Ahmed apresenta um tamanho de 184mm<sup>2</sup>, a PIO média mais baixa é alcançada com um tamanho de placa superior, ou seja, com o implante Baerveldt (70,71).

Existem, no entanto, diversas complicações associadas aos implantes de drenagem, como por exemplo, hemorragia sub-coróideia, problemas de motilidade ocular extrínseca, descompensação corneana e endoftalmite (70,71).

A catarata e glaucoma são bastante comuns com o avanço da idade. A extração do cristalino na cirurgia da catarata, por facoemulsificação, cria mais espaço na câmara posterior, bem como no ângulo iridocorneano, especialmente em pacientes mais velhos. Com o envelhecimento o cristalino torna-se mais espesso e a câmara anterior estreita-se. A elevação da PIO em pacientes com cataratas deve-se à resistência da saída do HA, resultantes das alterações do trabéculo ou ao colapso do canal de Schlemm. A facoemulsificação reduz assim a PIO em média entre 1,1-5,3 mmHg, no entanto nos glaucomas de ângulo fechado o efeito hipotensor é mais acentuado podendo chegar aos 7mmHg de redução na PIO média. A facoemulsificação por si só pode provocar picos hipertensivos nos primeiros dias após a cirurgia, sendo, portanto, necessário uma vigilância apertada em pacientes com glaucoma e hipertensos oculares (48,72).

## 6. Edema macular

O edema da mácula, geralmente conhecido por edema macular (EM), é uma das principais causas de baixa de acuidade visual repentina e/ou crónica.

O EM é resultado de um acúmulo de líquido na camada plexiforme externa e nuclear interna da retina ao redor da fóvea, bem como um edema nas células de Muller (células gliais). Este contribui para a perda de visão, alterando a relação celular funcional na retina, promovendo assim uma resposta inflamatória. O EM é uma das consequências mais graves de inflamação do tecido retiniano. Os sintomas, percebidos pelos doentes, costumam variar consoante a patologia subjacente, uma vez que este representa uma via final comum de muitas doenças oculares e sistémicas que geralmente envolvem os vasos da retina (73).

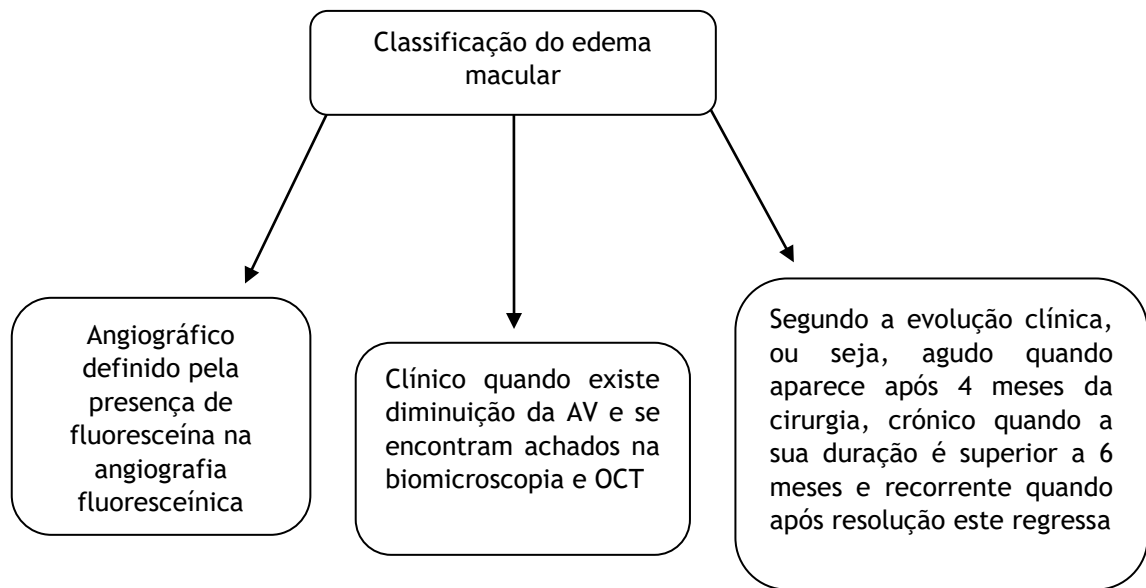
### 6.1 Patogénese

O EM é causado por uma permeabilidade anormal dos capilares da retina parafoveal dando origem a um espessamento de tecido retiniano. Na maioria dos casos, está associado a uma alteração da barreira hematorretiniana (BHR) e hematoaquosa (73) como demonstrado na figura 25. O processo começa com inchaço difuso das camadas externas da retina avançando para espaços cistóides (73).

A rotura da BHR, que leva ao edema macular, pode ser mediada por citocinas libertadas localmente, induzindo uma resposta inflamatória, que por sua vez cria condições para a libertação adicional de citocinas e VEGF. Um edema é considerado crónico quando perdura por mais de 6 meses. O edema macular persistente por mais de 6-9 meses, origina alterações maculares crónicas com comprometimento permanente da visão central (73).

A área macular da retina está predisposta para o desenvolvimento de edema devido à sua anatomia que consiste em uma elevada concentração de células, elevada atividade metabólica, que quando combinada com a avascularidade relativa no centro da fóvea contribui para uma diminuição na reabsorção de fluído nesta região. Além disso, a membrana limitante interna, que pode servir para prevenir a difusão de mediadores inflamatórios é mais fina sobre a mácula (73,74).

O EM pode classificar-se segundo três critérios, conforme demonstrado no esquema seguinte (75).



Esquema 1: Classificação do edema macular.

## 6.2 Etiologia

O EM pode dever-se a uma elevada variedade de situações oculares, como por exemplo, uveíte, cirurgia intraocular, retinopatias vasculares, adesões vítreo-retinianas, distrofias hereditárias, diabetes e degeneração macular relacionada com a idade (DMRI). Geralmente ocorre comprometimento indolor da AV em um dos olhos, no entanto, este também se pode apresentar de forma bilateral, dependendo da sua etiologia. Normalmente os sintomas progridem lentamente, sendo eles alterações da visão central, visualização de escotomas, alteração do CV, metamorfopsias, fotopsias e alteração na visão das cores (73-76).

Uma inflamação no interior da parede vascular desempenha um papel importante no desenvolvimento do EM. Os seguintes mediadores inflamatórios desempenham um papel fundamental na patogénese do edema macular (73,77):

- Angiotensina II: contribui para a inflamação da vasculatura, levando a uma quebra na BHR. O efeito da angiotensina II no tecido vascular leva a uma disfunção endotelial, o principal passo fisiopatológico no desenvolvimento do edema.
- Concentrações elevadas de VEGF: contribuem para o crescimento de novos vasos sanguíneos e crescimento de células endoteliais, contribuindo assim para o EM.
- Prostaglandinas: o EM induzido por latanoprost, travoprost e bimatoprost, que são análogos de prostaglandinas, podem alterar a BHR através do sistema  $AMP_c$ . O edema macular cistóide (EMC), foi diagnosticado 16 dias após o uso de



prostaglandinas. Geralmente o edema resolve-se após o descontinuo da medicação.

- Citocinas e quimiocinas: induz criação a criação de novas células, dando origem ao edema.
- Metaloproteinases de matrizes
- Interleucinas
- E e P-seletina
- Aquaporina 4: o aumento de potássio ( $K^+$ ) intracelular leva à absorção de proteínas e ao inchaço osmótico das células de Muller através da aquaporina 4.
- Molécula de adesão celular vascular
- Molécula de adesão intercelular

Todas as condições patológicas que levam a uma rutura na BHR, causam retenção de proteínas no tecido da retina, resultando no desenvolvimento de edema devido à retenção de água por osmose. Geralmente, o EM pode ser originado pelo acúmulo de fluído extracelular devido a proteínas, como por exemplo albumina, ou intracelular quando existe um insulto metabólico que danifica os canais iónicos, incitando o edema das células (73).

O EM intracelular, pode ocorrer quando existe uma BHR intacta e as células da retina encontram-se edematosas devido a uma alteração da distribuição iónica celular, resultando em acumulação excessiva de iões de sódio ( $Na^+$ ) no interior das células. Isso é conhecido como edema citotóxico. Este pode ser induzido por acumulação de neurotransmissores excitatórios, como por exemplo, glutamato, acumulação excessiva de ácido láctico, por resultado imediato de isquemia, trauma ou dano celular tóxico (73). O EM extracelular, é mais frequente e clinicamente mais relevante, estando diretamente relacionado com a BHR. O aumento de volume de tecido é devido ao aumento do espaço extracelular da retina (73).

O EM desenvolve-se, se o gradiente de pressão hidrostática entre o tecido capilar retiniano for aumentado, por exemplo, na presença de HTA, ou se o gradiente de pressão osmótica for reduzido, por exemplo, quando a proteína se acumula excessivamente no espaço extracelular da retina (73).

### 6.2.1 Edema macular cistóide

O EM pode ainda definir-se como cistóide e não cistóide. O edema cistóide, caracteriza-se por uma configuração de cistos periféricos orientados radialmente a partir da fóvea. O fluído é mais proeminente na camada plexiforme externa. Os cistos são caracterizados por um reflexo de luz alternado com um reflexo central diminuído e uma borda final altamente reflexiva (figura 26). O edema macular não cistóide, é caracterizado por uma permeabilidade anormal difusa do leito capilar da retina com vazamento difuso e

acumulação de líquido que não se acumulou em espaços cistóides, mas que ainda o pode fazer posteriormente. É exibido como uma área de hiperfluorescência difusa e delimitada (figura 27) (73).

O EMC é tipicamente causado por vários mecanismos combinados, sendo eles a distorção e tração ao redor dos vasos retinianos, perturbação da microcirculação macular, devido ao fluxo sanguíneo reduzido, separação entre a retina e o EPR (73).

O edema macular cistóide pseudofáquico (EMCP) é uma das complicações mais comuns após a cirurgia de catarata. Este foi relatado por Irvine em 1953, e mais tarde em 1966 existiu uma descrição mais detalhada por Gass, permanecendo conhecido desde então como síndrome de Irvine-Gass. Esta síndrome diminuiu com as novas técnicas de cirurgia de catarata, como a extração extracapsular e a facoemulsificação. A doença é auto-limitada, ou seja, resolve-se espontaneamente, sendo a sua frequência descrita dentro de um intervalo de 7-70% dependendo da definição da síndrome e ocorre geralmente entre 4-10 semanas após a facoemulsificação, sendo que cerca de 80-90% têm resolução espontânea. Após a rotura da cápsula posterior a incidência de EMC é de 35,7%, sendo o pico de formação do EMCP às 6 semanas após a realização da facoemulsificação (73,78-80).

A síndrome tem origem multifatorial, sendo, no entanto, a principal causa a origem inflamatória. A cirurgia pode conduzir à libertação de ácido araquidónico a partir do tecido uveal, consequentemente estes difundem-se para dentro do vítreo e perturbam a integridade da BHR. A origem mecânica também presente, deve-se ao facto de existir uma força de tração vítrea sobre a mácula que pode estimular o desenvolvimento de EMCP, no entanto a facoemulsificação diminui as forças de tração vítrea diminuindo assim a incidência de EMCP (74,79,80).

O EMCP divide-se em EMCP clínico e EMCP angiográfico, conforme nos demonstra a tabela 2 (78,80).

Tabela 2

EMCP clínico	EMCP angiográfico
Considera-se edema clínico quando existe uma deficiência visual detetável, sendo a incidência de aproximadamente 1-2%. Quando a AV é pior que 20/40 (0,5 dec) a incidência é de 0,1-12% do total dos EMCP clínicos. A maioria destes pacientes sofre uma resolução espontânea com uma boa AV final.	Considera-se edema angiográfico quando não há perda de AV, mas existe um vazamento de fluoresceína nos capilares parafoveais na AF, sendo a sua incidência de aproximadamente 3-70%. Geralmente não se desenvolve nas primeiras 4-6 semanas.

Cerca de 36% dos EMCP clínicos desenvolvem-se para EMCP crônicos. Estes são de difícil tratamento, dando por vezes origem a buracos maculares, danos irreversíveis nos fotorreceptores e membranas pré-maculares como complicações adjacentes.

Existem diversos fatores de risco para o aparecimento de EMC ou EMCP. Um deles é a maior incidência de EMCP, aproximadamente de 60%, após extração intracapsular da catarata quando comparada com 15-30% de incidência após a extração extracapsular da catarata (80), a perda vítrea que aumenta a incidência de EMCP em cerca de 10-20% (75), o trauma da íris induzido pela cirurgia uma vez que a íris liberta mediadores inflamatórios (80), a rutura posterior da cápsula do cristalino sendo a incidência de EMC aproximadamente de 35,7% (73), a capsulotomia YAG pós-operatória precoce, a fixação da LIO na câmara anterior ou na íris, a oclusão venosa, o uso de prostaglandinas, o cloreto de benzalcônio (que serve como conservante em diversos colírios), os olhos com uveítes tendo uma incidência de 21% nestes casos, o uso excessivo de energia utilizada durante a facoemulsificação podendo causar rutura na BHR, sendo recomendada por isso uma energia baixa, a ocorrência de EMC no olho contralateral também contribui como fator de risco, a idade avançada, a DMRI e a etnia (75,78,80).

### 6.3 Diagnóstico

A avaliação clínica no EM tem sido difícil de caracterizar, mas a avaliação tornou-se mais precisa com a ajuda da AF e do OCT ajudando no diagnóstico do EMC. Os parâmetros importantes na avaliação do EM assentam sobre a sua extensão, a sua distribuição na área macular, o seu envolvimento com a fóvea central, se estão presentes cistos, se está presente tração vítrea e sinais de isquemia (73).

A oftalmoscopia direta ou indireta pode mostrar apenas uma alteração dos reflexos foveais (73). A biomicroscopia desempenha um papel importante na demonstração de mudanças no volume da retina na área macular. A AF é considerada o padrão ouro, esta caracteriza-se por presença de difusão petaloide durante o angiograma acompanhando-se tipicamente de hiperfluorescência tardia a nível papilar (75).

Inicialmente na AF observa-se uma dilatação dos capilares e da rede capilar parafoveal na fase arteriovenosa inicial (figura 28). Seguidamente aparecem pontos hiperfluorescentes com bordos pouco dilatados, nos tempos tardios há uma acumulação progressiva de fluído nos cistos da mácula causando hiperfluorescência tardia com difusão de contraste (figura 29) e por fim a fluoresceína acumula-se nos tecidos lesados, acumulando-se em espaços císticos maculares. É frequente uma hiperfluorescência da papila nos tempos tardios maior à fisiológica e que acompanha a difusão da lesão macular (75).

O OCT fornece imagens de estruturas retinianas que não poderiam ser previamente obtidas por qualquer outro método de diagnóstico trans-pupilar não invasivo. Este permite a avaliação e deteção de líquido sub-retiniano relacionado a alterações na BHR interna e externa e exsudação anormal do leito capilar da retina (73). É observado também um espessamento difuso da retina e perda de depressão da fóvea, mais marcado nos setores centrais e menos pronunciado nos setores periféricos demonstrada através de observação do OCT. Nos casos avançados é frequente existir uma distorção anatômica do neuroepitélio podendo existir um descolamento seroso macular junto com pequenos cistos a nível da camada plexiforme interna (75).

Um outro método de avaliação de alterações a nível macular assenta na grelha de amsler (figura 30). Foi introduzida inicialmente em 1947 como um método para avaliação clínica de pacientes com doenças maculares. A grelha de amsler pode detetar e localizar defeitos qualitativos de uma forma prática, simples, rápida e sem efeitos secundários ao contrário do que acontece com a AF e o OCT. A grelha convencional é um quadrado de 10cm, subdividido a cada 5mm por linhas paralelas verticais e horizontais, dando um aspeto perfeitamente regular a esta grelha. A imagem da grelha de amsler ocupa os 10º centrais do CV quando visualizada a uma distância de 28-30cm, cobrindo assim toda a mácula e fóvea. Deteta aproximadamente cerca de 87,2% de doenças que atinjam a mácula, variando a sua sensibilidade de deteção consoante o tipo de patologia subjacente (81).

As alterações visualizadas na grelha de amsler em um doente com EM são tipicamente metamorfopsias nas linhas, ou seja, em vez de estas se apresentarem como retas, apresentam-se como distorcidas.

### 6.3.1. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial entre EM e outras patologias é muito importante, pois o seu tratamento é diferente (75).

1. EM induzido por fármacos: essencialmente por fármacos com análogos de prostaglandinas usados no tratamento de glaucoma.
2. EM na doença vascular retiniana: como oclusão da veia e/ou ramos da retina, retinopatia diabética, telangiectasias maculares, macroaneurisma arterial retiniano, retinopatia hipertensiva, retinopatia de radiação.
3. EM relacionado a doenças inflamatórias oculares: como uveítes posteriores, endoftalmite.
4. EM associado a distrofias retinianas
5. EM articulado a causas médicas: como a síndrome de tração vítreomacular e a membrana epirretiniana.

6. EM associado a causas neovasculares: que não se acompanha de hiperfluorescência papilar.

## 6.4 Tratamento

O tratamento clínico é baseado na inibição dos mecanismos fisiopatológicos. São usados fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINES), que bloqueiam a inflamação e por conseguinte, diminuem o edema, no entanto as desvantagens sobre estes fármacos concentram-se no número elevado de injeções necessárias, uma possível pseudo-endoftalmite, hiperemia conjuntival, hipersensibilidade, ceratite puntata superficial e infiltrados ou defeitos epiteliais. Os corticosteróides também são utilizados, aumentando a rigidez da BHR, inibidores de anidrase carbónica que ajudam na reabsorção de líquido da retina na coróide, acetazolamida que aumenta a função da bomba do EPR através da inibição da anidrase carbónica. Estes podem ser administrados via periorcular, retrobulbar ou subconjuntival. Os anti-VEGF administrados por injeções intravítreas restauram as proteínas na BHR diminuindo o edema e por fim a vitrectomia que reduz as forças de tração vítrea após facoemulsificação (73,75,79,80).

Os AINES funcionam através da inibição das enzimas de ciclooxigenase (COX1 e COX2), no entanto os corticosteróides têm propriedades anti-inflamatórias, inibem macrófagos e neutrófilos, para além de diminuírem a permeabilidade capilar e a vasodilatação. A incidência de EMCP é de 54,7% no tratamento com esteróides, sendo que existe uma elevada taxa de reincidência de EMCP quando estes são descontinuados. A incidência de EMCP é de 5,7% no tratamento com AINES sendo, por isso, o tratamento com AINES a primeira linha de procedimento a ser utilizado nestes casos (73,74).

## 7. Caso clínico

Esta análise observacional foi realizada entre outubro de 2017 e maio de 2018, na Clínica Oftalmológica das Antas no Porto, do Professor Doutor Manuel Monteiro Pereira. O paciente L.P, do género masculino, de 79 anos de idade, apresentou-se pela primeira vez nesta clínica a 10 de julho de 2015, tendo sido relatada como queixa principal, hipovisão do olho esquerdo (OE).

O historial clínico do paciente, revelou que o olho direito (OD), apenas apresentava perceção luminosa após ter sofrido traumatismo com posterior descolamento da retina. Este exibia descompensação corneana, após diversas rejeições de enxertos de córnea e hiperémia conjuntival acentuada (figura 31).

L.P, realizou em 2010 facoemulsificação com introdução de lente intraocular monofocal no OE. Por fim, o paciente evidenciava glaucoma crónico simples, também conhecido como glaucoma primário de ângulo aberto, estando medicado com Alphagan 2mg/ml e Cosopt 20mg/ml + 5mg/ml duas vezes ao dia. O paciente não revelou antecedentes familiares com patologias oculares graves.

A avaliação do segmento anterior do OE com lâmpada de fenda, também conhecida como biomicroscopia ocular, revelou opacificação capsular, arco senil e iridociclite heterocrômica de Funchs (figura 32). Com lente de Goldmann Haag-Streit de três espelhos (figura 33) foi verificado descolamento posterior do vítreo e turvação do mesmo.

Foi realizada nesse mesmo dia uma tomografia de coerência ótica macular, sendo demonstrado edema macular cistóide grave (figura 34).

Nesse mesmo dia, 10 de julho de 2015, o OE evidenciou hipovisão de 1/10, correspondente a 0,1 decimal.

A primeira intervenção ponderada neste caso, foi a execução de vitrectomia para limpeza do vítreo juntamente com uma injeção de anti-VEGF (Avastin) e oradexon subconjuntival 5mg/ml para diminuição da inflamação ocular e reações de hipersensibilidade.

No dia 23 de julho de 2015, o paciente regressou para verificação da condição refrativa e saúde ocular. L.P. revelou melhorias, sendo, prescrita correção de -0,25 esf -1,25 cil  $\times 110^\circ$  com ADD de +3,00 D, revelando acuidade visual de 2/10, correspondente a 0,2 decimal. A medição da pressão intraocular com tonómetro de goldmann revelou uma PIO de 26 mmHg. A medicação e o regime terapêutico para o POAG mantiveram-se inalterados. Foi pedido ao paciente que regressasse passado aproximadamente 1 mês.

No dia 24 de agosto de 2015 L.P. regressou à clínica. Foi visualizado através de biomicroscopia com lâmpada de fenda, que a hiperémia conjuntival acentuada e a uveíte ainda se encontravam presentes. Uma vez que o paciente apresentava acentuada

inflamação, a medicação proposta foi FML-Liquifilm, um esteróide utilizado nas inflamações oculares, lepicortinolo 20mg que é um glucocorticóide derivado da hidrocortisona com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, timoptol e oradexon subconjuntival.

Aproximadamente passado um mês, foram realizados novos exames. O OCT revelou ligeira piora do EMC, comparativamente ao primeiro OCT (figura 35). Foi realizada uma nova injeção de anti-VEGF (Avastin), sendo recomendado o uso de antibióticos, Ronic e Floxedol.

No dia 14 de dezembro de 2015, L.P. apresentou ligeira regressão do EMC (figura 37) comparativamente à visita anterior. A PIO foi medida com o tonómetro de goldmann, revelando uma queda de 2mmHg comparativamente à PIO medida a 23 de julho de 2015.

No dia 8 de fevereiro de 2016, L.P compareceu na clínica com sintomas de perda visual. Foi realizado um novo OCT, revelando este um agravamento do EMC quando comparado com o realizado no dia 14 de dezembro de 2015 (figura 37). A PIO foi avaliada, revelando 22mmHg. Uma vez que a PIO tinha evidenciado melhorias, foi mantido o regime terapêutico inicialmente proposto, Alphagan 2mg/ml e Cosopt 20mg/ml + 5mg/ml duas vezes ao dia. Dado que o paciente apresentou agravamento do EMC, foi realizada nova injeção de anti-VEGF.

O paciente seguiu um tratamento em regime trimestral de injeções de anti-VEGF (figura 38), revelando melhoras do EMC a 5 de dezembro de 2016 (figura 39). A PIO permaneceu em valores normais, até ao dia 5 de dezembro de 2016, revelando valores de 26 mmHg. Posto isto, foram administrados novos colírios anti-glaucomatosos, Xalatan 0,005%, que atua por aumento de drenagem natural do fluído do interior do olho para a corrente sanguínea, Timoptol 2,5mg/ml e Cosopt 20mg/ml + 5mg/ml. Na consulta seguinte a PIO regressou a valores normais de 14mmHg com a nova medicação, mantendo-se em 14mmHg até ao dia 30 de outubro de 2017. A 10 de março de 2017, o OCT revelou-se sem EMC (figura 40).

O paciente regressou a 26 de fevereiro de 2018. A acuidade visual do paciente revelou melhoras, sendo esta de 3/10, ou seja, 0,3 decimal com correção ótica. O OCT macular apresentou-se sem EMC (figura 41), e a PIO revelou valores de 18 mmHg com medicação. Foi recomendado que regressasse novamente em maio de 2018.

Por fim, o paciente regressou a 14 de maio de 2018. Foi novamente medida a PIO, revelando esta valores de 12mmHg. Relativamente ao OCT macular (figura 42), este encontrava-se normal, ou seja, sem EMC como nas duas visitas de seguimento anteriores. O OCT papilar revelou lesão das fibras nervosas superiores e inferiores correspondentes a 5% da população normal, assim como uma relação C/D vertical de 0,72 e uma relação C/D de 0,65 (figura 43). Foi realizada também perimetria automática para verificação do campo visual (figura 44). O exame foi realizado com a compensação de perto do paciente em lente de caixa de prova com aro de plástico.

## 7.1 Discussão

Na presente análise, a avaliação do estado de saúde ocular de ambos os olhos é de extrema relevância, uma vez que a vitalidade de um destes pode influenciar a saúde do olho contralateral.

Relativamente ao estado de saúde do OD, podemos verificar que houve descompensação corneana, após diversas rejeições de enxertos de córnea realizados após traumatismo ocular. Esta rejeição pode dever-se a diversos fatores de risco, conforme demonstrado na literatura, sendo eles sinéquias anteriores, inflamação intraocular concomitante, vascularização do estroma corneano, glaucoma, falência prévia, entre outros (82). Supondo que L.P. foi medicado com corticosteróides após cirurgia do transplante de córnea, 24-50% dos enxertos que sofrem episódios de rejeição apresentam falência mesmo após tratamento. Os achados clínicos identificados, foram de encontro aos achados apresentados na obra literária (82) como, vasos e edema de córnea grave.

Para além da avaliação do OD, a avaliação do segmento anterior do OE também deve ser analisada minuciosamente, uma vez que este olho pode ser considerado como único devido ao facto de o OD apenas apresentar percepção luminosa. Este exhibe iridociclite heterocrômica de Funchs. Na maioria dos casos a elevação da PIO ocorre se existir envolvimento da úvea anterior, sendo chamadas de iridocilite ou pan-uveíte (36).

A iridociclite heterocrômica de Funchs é caracterizada pela tríade de heterocromia (apresenta-se na forma de anomalia genética, que causa olhos com cores diferentes), iridocilite (exibe-se como uma inflamação da íris e do corpo ciliar) e precipitados ceráticos na face posterior da córnea. Geralmente é unilateral em 90% dos doentes, sem predisposição para género e/ou etnia, não existindo queixas de dor ou fotofobia. O glaucoma é a complicação mais séria da iridociclite, sendo que, a sua incidência varia de 10-60% dos casos (36). O tratamento ideal do glaucoma secundário a uveíte consiste em baixar a PIO, como realizado no glaucoma crónico simples (POAG).

Conforme expresso na literatura, o diagnóstico precoce e tratamento do glaucoma, são essenciais para reduzir o risco de perda visual irreversível. É muito importante que o diagnóstico não se baseie apenas num único exame, pois devido à variabilidade entre indivíduos normais (36), diversas condições podem parecer patológicas mesmo não o sendo, dando por vezes origem a tratamentos inadequados.

Um ponto fundamental no diagnóstico de glaucoma é apresentado através da relação C/D. A perda de fibras nervosas leva a um rearranjo de células e posteriormente a um aumento progressivo da área de escavação. Após avaliação do OCT papilar é possível verificar que existe uma relação C/D de 0,65, conforme demonstrado na figura 43. Uma vez que apenas 4%



dos indivíduos normais apresentam relações  $C/D \geq 0,6$  (36), esta escavação é suspeita de lesão glaucomatosa.

A lesão glaucomatosa afeta inicialmente os feixes de fibras inferiores e superiores, o que faz com que no início da lesão ocorra um afilamento da bainha neuronal nos polos, fazendo com que a regra ISNT seja desrespeitada e a escavação vertical aumente (11,42), sendo apresentada com um valor de  $C/D$  de 0,72. Isto pode ser demonstrado na apresentação da espessura da CFNR em micrómetros por quadrante na figura 43.

As medidas precisas da PIO são essenciais para o diagnóstico e acompanhamento da doença, pois são o único fator sobre o qual podemos intervir de forma eficaz. L.P apresentou durante as visitas de seguimento, PIO sempre dentro dos limites considerados normais até ao dia 5 de dezembro de 2016, com tratamento farmacológico de Alphagan 2mg/ml e Cosopt 20mg/ml + 5mg/ml. Uma vez que a PIO nessa data, ultrapassou os limites considerados normais ( $>21\text{mmHg}$ ) (5,25,26) foi necessário alterar a terapia farmacológica no sentido de diminuir a PIO e evitar lesão de fibras nervosas. Com a nova medicação a PIO voltou para níveis normais, mantendo-se estável até à última visita de seguimento, sendo a PIO de  $12\text{mmHg}$ .

Para além das medições da PIO, da avaliação do D.O e CFNR com OCT papilar, é fundamental que seja avaliado o campo visual do paciente. Embora existam diversos testes de avaliação funcional no glaucoma, como a perimetria computadorizada acromática, perimetria pulsar, perimetria computadorizada de ondas curtas e perimetria de frequência dupla. A utilizada no paciente, assentou na perimetria computadorizada acromática convencional que se baseia na apresentação de um estímulo branco sobre fundo branco, com estímulo Goldmann III. (58,61,64). Após análise detalhada, podemos verificar que em termos de fiabilidade do exame podemos dizer que se encontra dentro dos parâmetros normais, ou seja, apresenta boa razão de respostas falsas negativas e positivas (0%), assim como perdas de fixação (1/16). Uma vez que L.P apresenta glaucoma, foi realizado o teste de glaucoma hemifield test (GHT) que estuda as diferenças do CV simétricas em relação ao meridiano horizontal. Foi encontrado um pseudoescotoma inferior, causado possivelmente por o aro em plástico da lente, ou por má colaboração do paciente. O exame foi repetido, no entanto os defeitos permaneceram inalterados. Relativamente aos restantes achados, todos estes vão apresentar valores alterados, devido ao artefacto causado pela lente compensadora, como por exemplo o índice  $MD < 0\text{ dB}$  que é sugestivo de uma perda localizada grave, inferior a 5% da população, assim como um índice PSD inferior a 5% da população. Independentemente do artefacto foi possível verificar uma diminuição ligeira da sensibilidade generalizada em pontos superiores do CV, que são visualizados através do desvio total e do modelo de desvio. Por último pode-se concluir através do índice VFI que a zona central do CV do paciente corresponde a 83% do espectável para a idade. Apesar dos artefactos, pode chegar-se à conclusão que ainda não estão presentes defeitos provenientes do glaucoma. O exame não deve ser apenas interpretado com base na escala de cinzentos. Os valores da sensibilidade correspondentes

devem ser consultados, assim como os índices de fiabilidade e não menos importante os comentários do examinador.

Relativamente ao edema macular cistóide grave que L.P apresentou desde o início, este pode ter ocorrido devido a diversos mediadores inflamatórios (73,77), ou a diversos fatores de risco conforme nos demonstra a literatura (75,78,80). Uma vez que é um edema macular crónico, ou seja, com permanência superior a 6 meses, existem alterações maculares crónicas que comprometem permanentemente a visão. Por esse motivo a acuidade visual do paciente com correção não excede os 3/10 de visão.

O tratamento clínico realizado foi baseado na inibição dos mecanismos fisiopatológicos. Foram realizadas diversas injeções intravítreas de anti-VEGF, uma vez que estas ajudam a restaurar as proteínas na BHR e a diminuir o edema, além da realização de vitrectomia que ajuda na redução das forças de tração vítrea após a facoemulsificação. Em todas as intervenções realizadas, foi administrada uma injeção subconjuntival de oradexon (corticosteróide), uma vez que estes aumentam a rigidez da BHR, inibem macrófagos, para além de diminuírem a permeabilidade capilar e a vasodilatação (73,75,79,80), diminuindo assim reações de hipersensibilidade que pudessem advir dos tratamentos efetuados.

É fundamental que o paciente continue a ser acompanhado 2 vezes ao ano (aproximadamente de 6 em 6 meses), devido às recorrentes recidivas de EMC que este apresenta, assim como para monitorizar a condição glaucomatosa.

## 7.2 Conclusão

Após análise pormenorizada de todos os pontos fundamentais, verifica-se que o OD não tem indicação para nova cirurgia devido às rejeições constantes que este sofreu anteriormente. Para além disso, uma vez que o OD apresenta perceção luminosa e não se encontra a gerar complicações no olho contralateral, a evisceração ocular ainda não deve ser ponderada.

Relativamente ao OE e aos tratamentos/intervenções que se realizaram ao longo de 2 anos, estes vão de acordo com os procedimentos propostos na literatura para este tipo de patologias oculares. O glaucoma crónico deve continuar a ser vigiado, medindo as pressões intraoculares a fim de evitar deformações na lâmina crivosa e consequentemente provocar dano glaucomatoso, fazendo exames auxiliares como o OCT papilar para verificar se existem alterações a nível papilar, quer da relação C/D, quer da espessura da CFNR. L.P deve fazer campimetria de ano a ano, para verificar se não existe evolução glaucomatosa ao nível do CV.

Relativamente ao edema macular, este convém ser vigiado através do OCT macular, uma vez que as recidivas são frequentes. A primeira intervenção, vitrectomia, foi essencial para minimizar as forças vítreo-maculares e evitar que evoluísse possivelmente para um buraco macular. A intervenção imediata através de injeções intravítreas é de extrema importância

Edema macular cistóide pseudofáquico em doente com glaucoma crónico simples

caso exista alguma reincidência a fim de evitar mais perda visual, uma vez que, o paciente apenas apresenta acuidade visual neste olho.

## Anexos

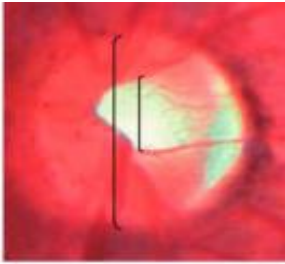


Figura 1: Aspeto do D.O normal, mostrando a razão escavação/disco. Seta maior indica o diâmetro do N.O e seta menor o diâmetro da escavação.

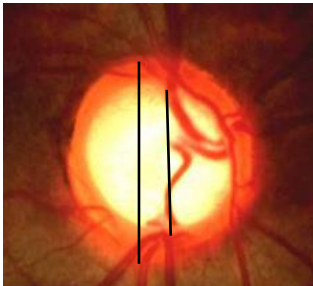


Figura 2: Aspeto do D.O glaucomatoso, mostrando a razão escavação/disco. Seta maior indica o diâmetro do N.O e seta menor o diâmetro da escavação.

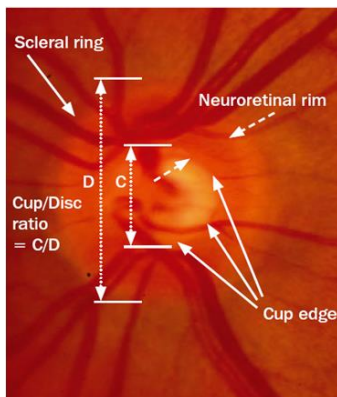


Figura 3: Disco ótico e relação ISNT.



Figura 4: Disco ótico com razão escavação/disco vertical superior à razão escavação/disco horizontal.

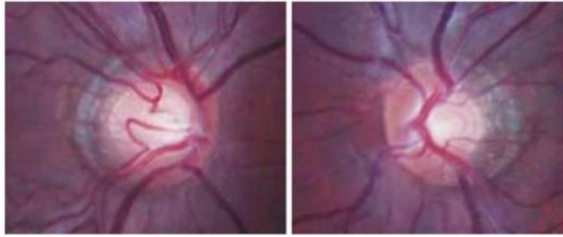


Figura 5: Assimetria da escavação do D.O.

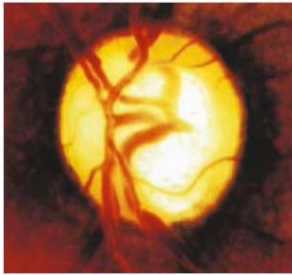


Figura 6: Disco ótico com defeito localizado na zona inferior.

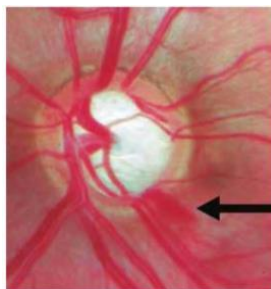


Figura 7: Hemorragia na zona inferior do disco ótico.

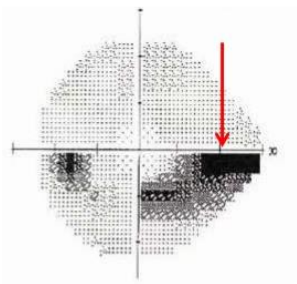


Figura 8: Degrau Nasal do campo visual.

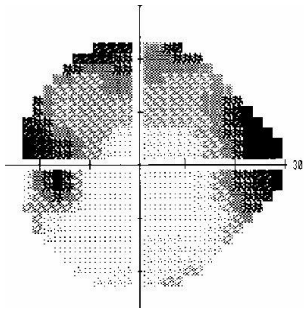


Figura 9: Escotoma arqueado do campo visual.

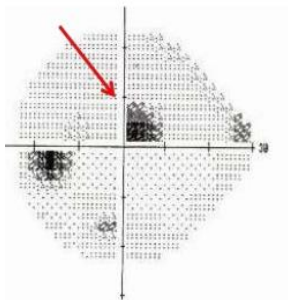


Figura 10: Escotoma paracentral do campo visual.

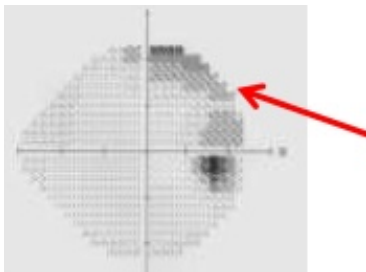


Figura 11: Escotoma de Seidel do campo visual.

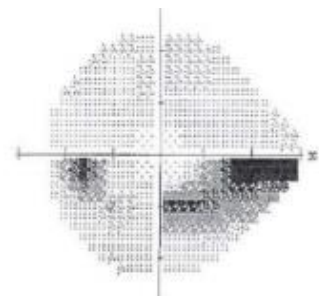


Figura 12: Defeito em cunha do campo visual.

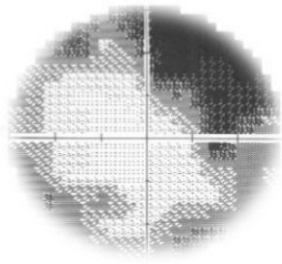


Figura 13: Defeito difuso do campo visual.

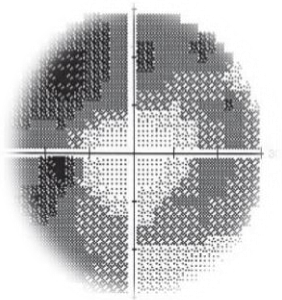


Figura 14: Defeito anular do campo visual.

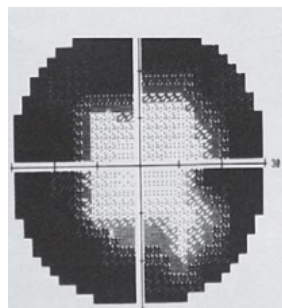


Figura 15: Defeito Tubular do campo visual.

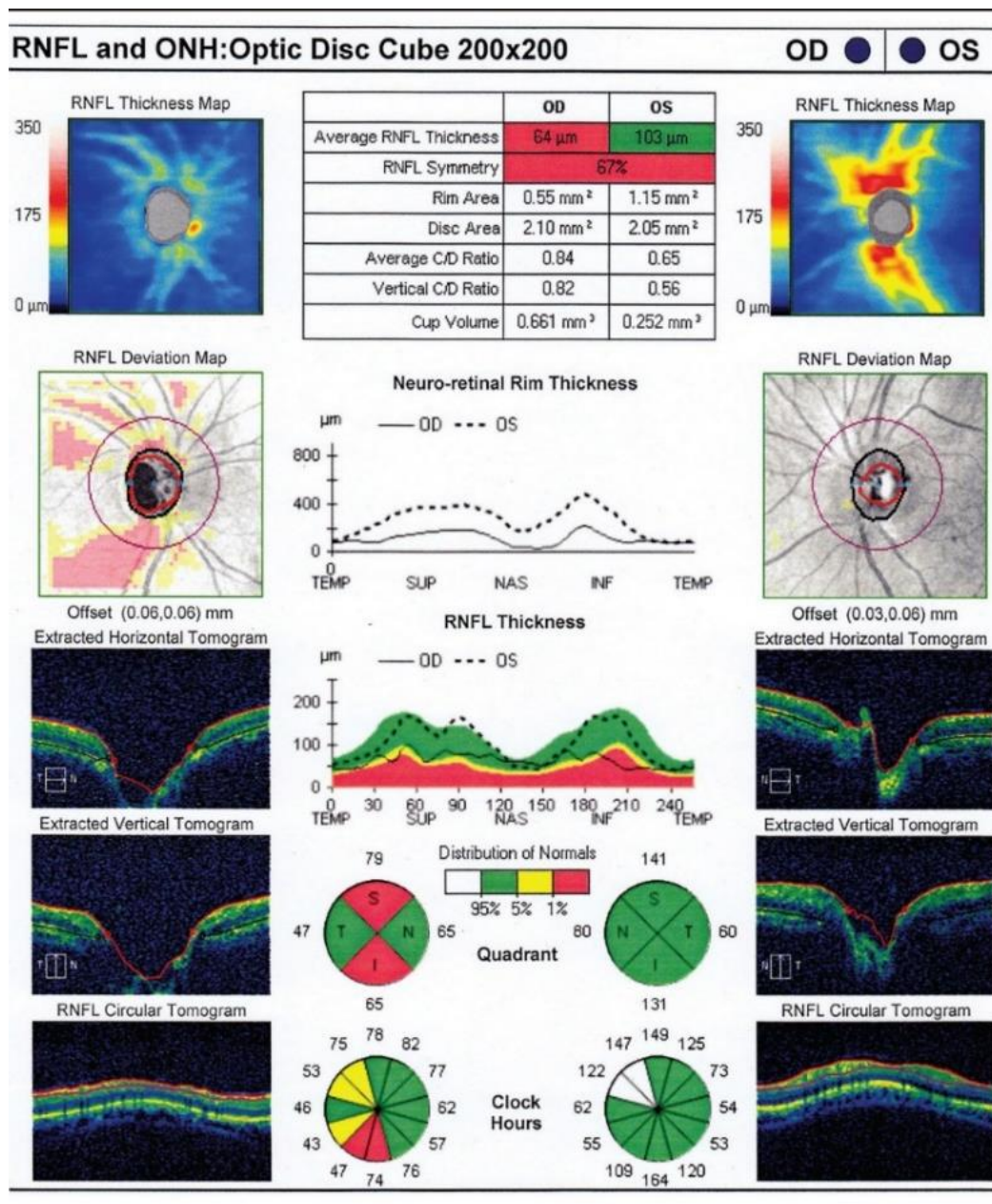


Figura 16: Avaliação do D.O e CFN com glaucoma no OD vs sem glaucoma no OE.



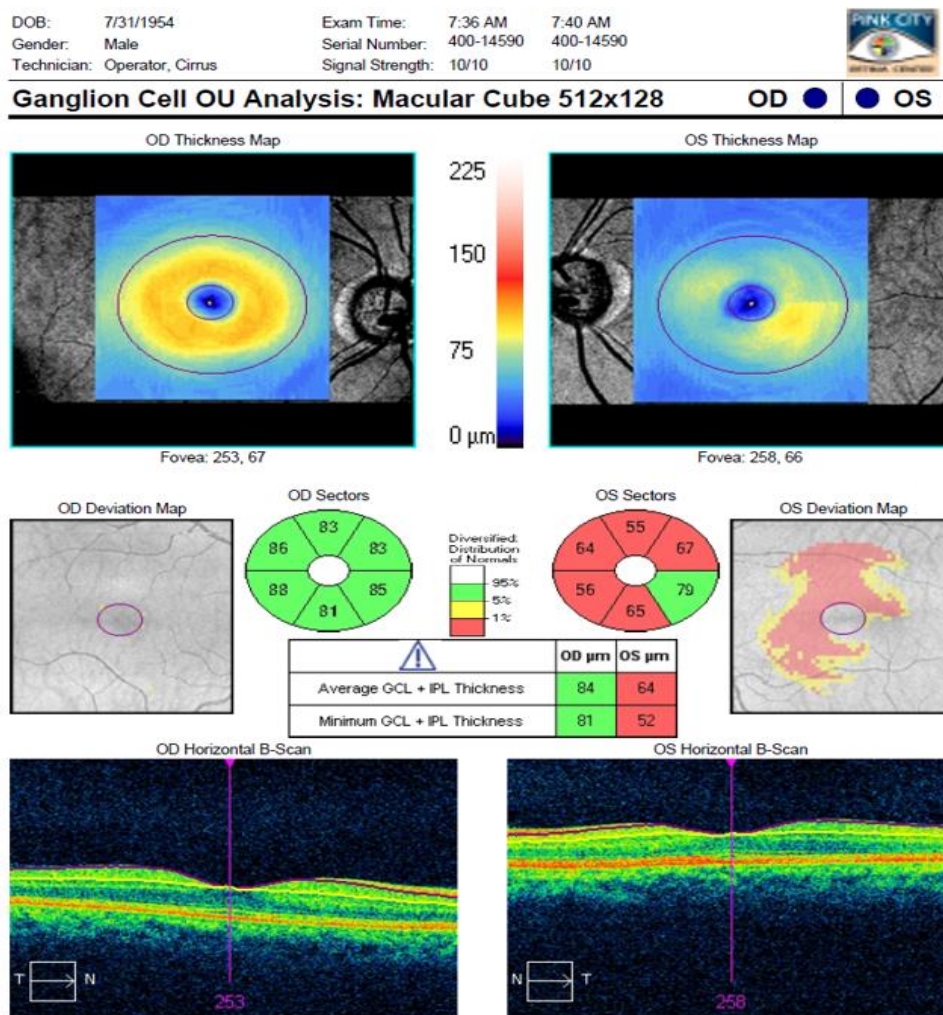


Figura 17: Avaliação da zona macular com glaucoma no OE vs sem glaucoma no OD.



Figura 18: Método de medição da PIO sobre as pálpebras superiores.



Figura 19: Tonómetro de Schiotz.

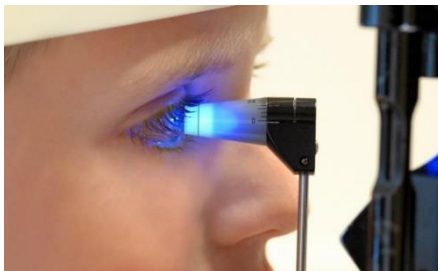


Figura 20: Tonómetro de Goldmann.

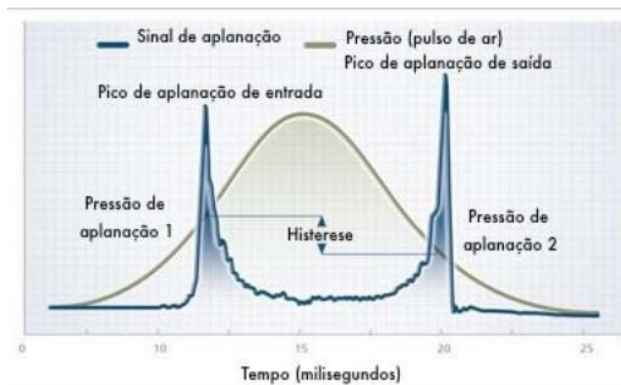


Figura 21: Representação gráfica da medida de CH no analisador de resposta ocular.

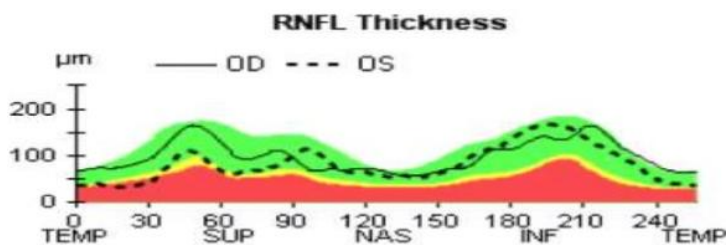


Figura 22: Valores de espessura CFNR de um individuo normal, mostrando a típica curva de double-hump curve.



Figura 23: Trabeculectomia.

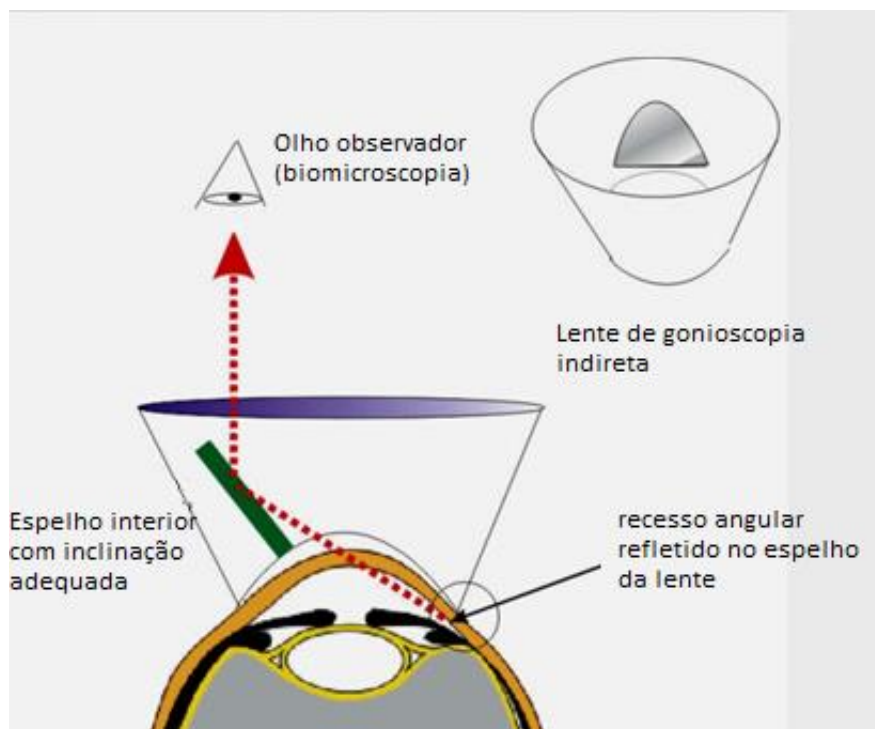


Figura 24: Goniotomia.

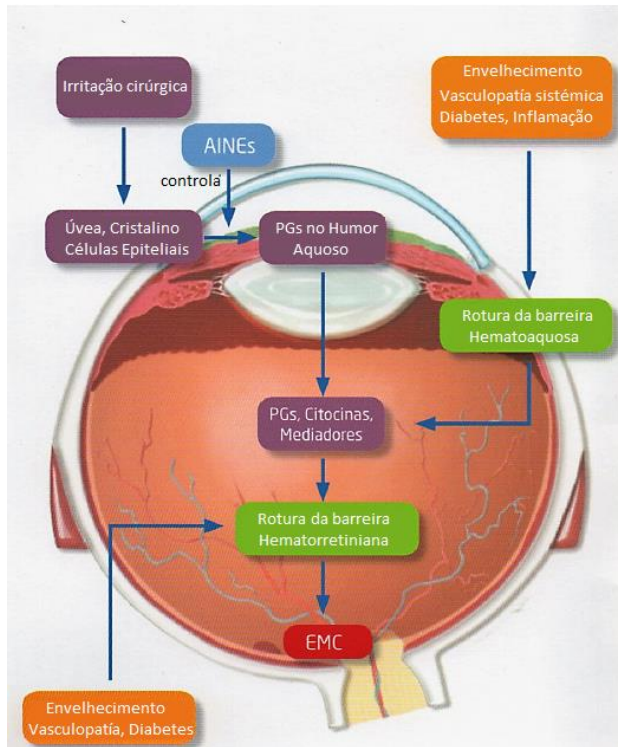


Figura 25: Patogénese de edema macular cistóide.

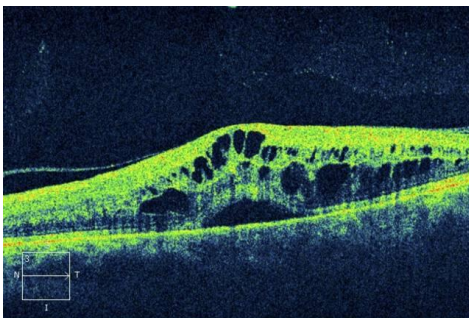


Figura 26: OCT com apresentação de edema macular cistóide.

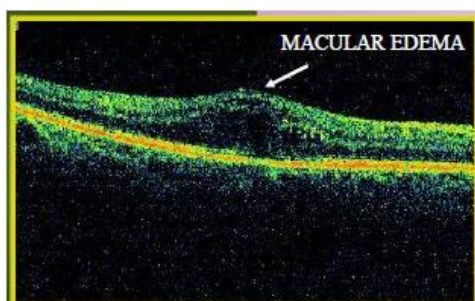


Figura 27: OCT com apresentação de edema macular não cistóide.



Figura 28: Fase arteriovenosa inicial onde se destaca dilatação marcada da rede capilar parafoveal.



Figura 29: Destaca-se hiperfluorescência macular concêntrica e hiperfluorescência da papila ótica.

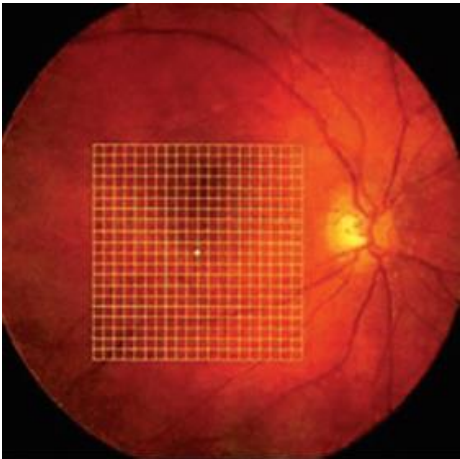


Figura 30: Grelha de amsler sobre o fundo ocular.



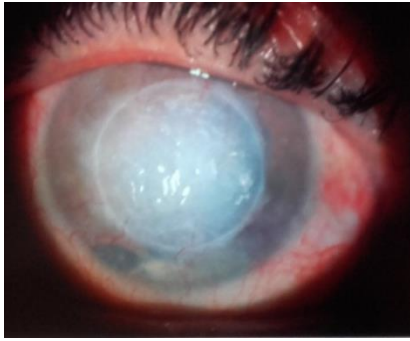


Figura 31: Descompensação corneana após diversas rejeições de excertos de córnea.



Figura 32: Iridociclite heterocrômica de Funchs.



Figura 33: Lente de Goldmann de 3 espelhos.

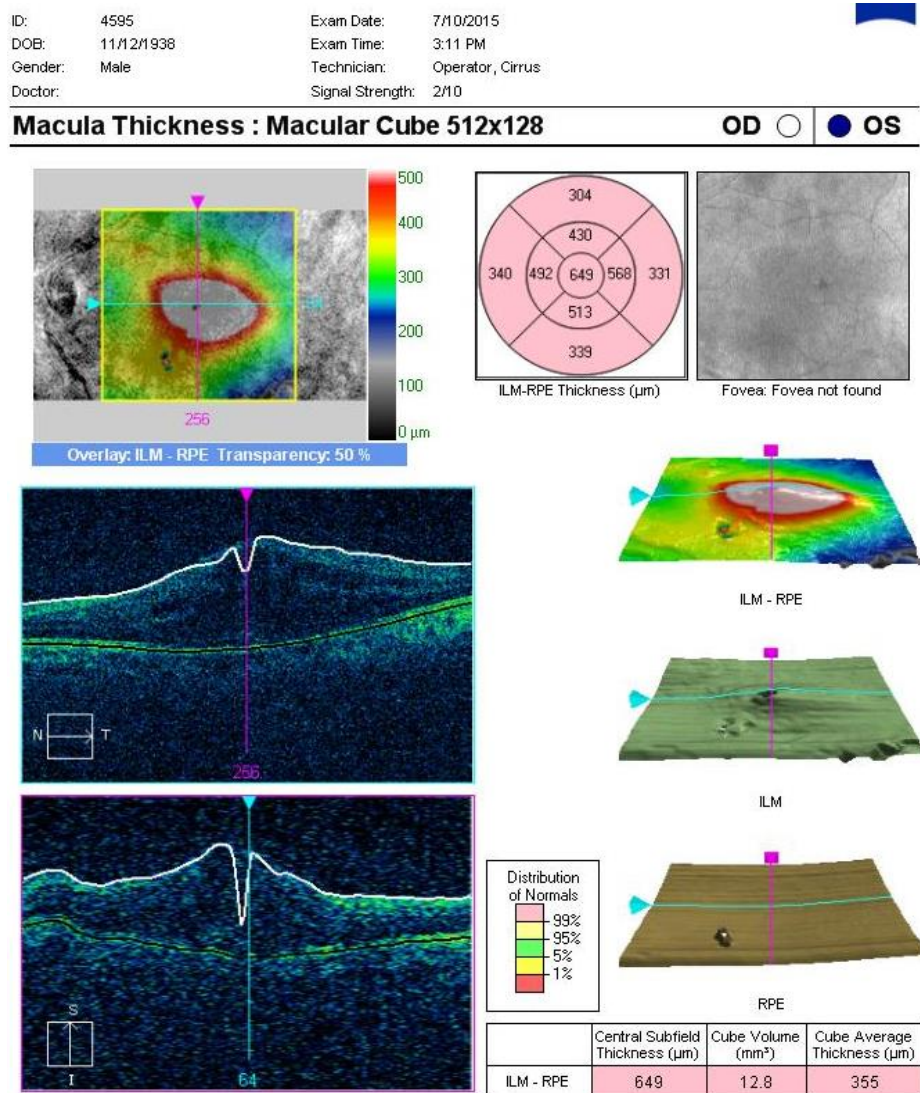


Figura 34: EMC grave a 10 de julho de 2015.

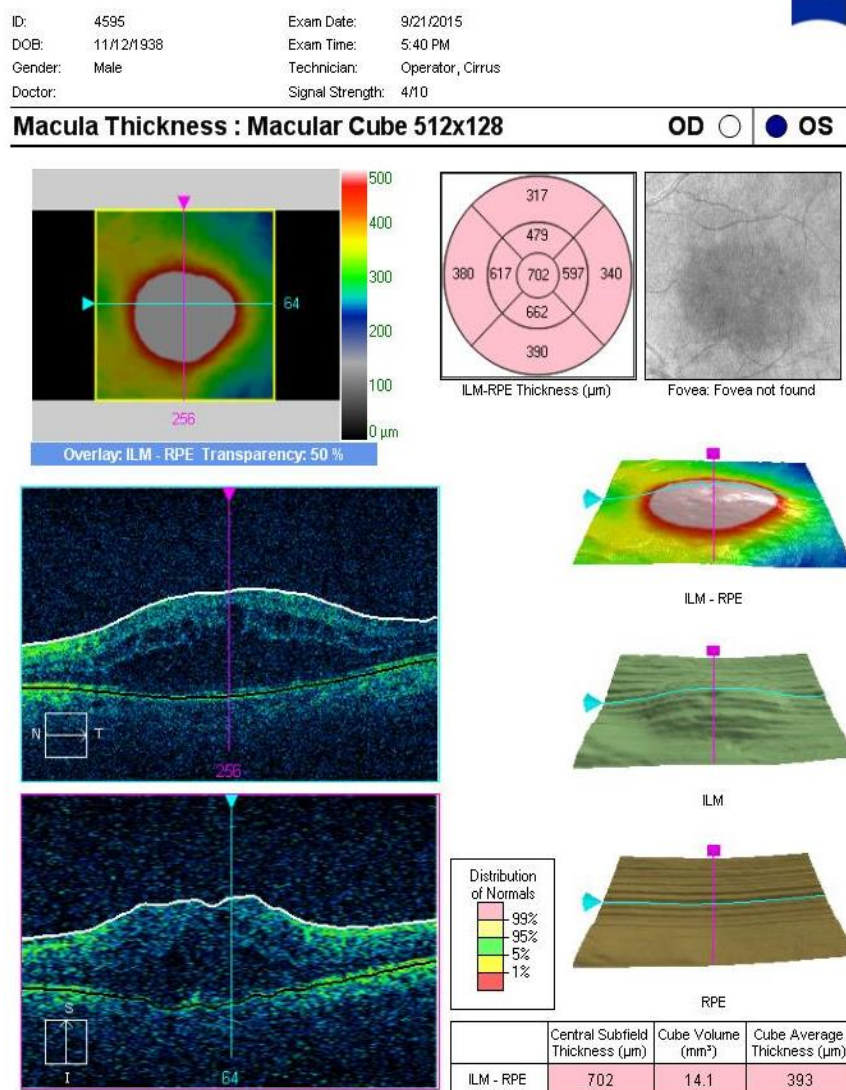


Figura 35: Piora do EMC a 21 de setembro de 2015.



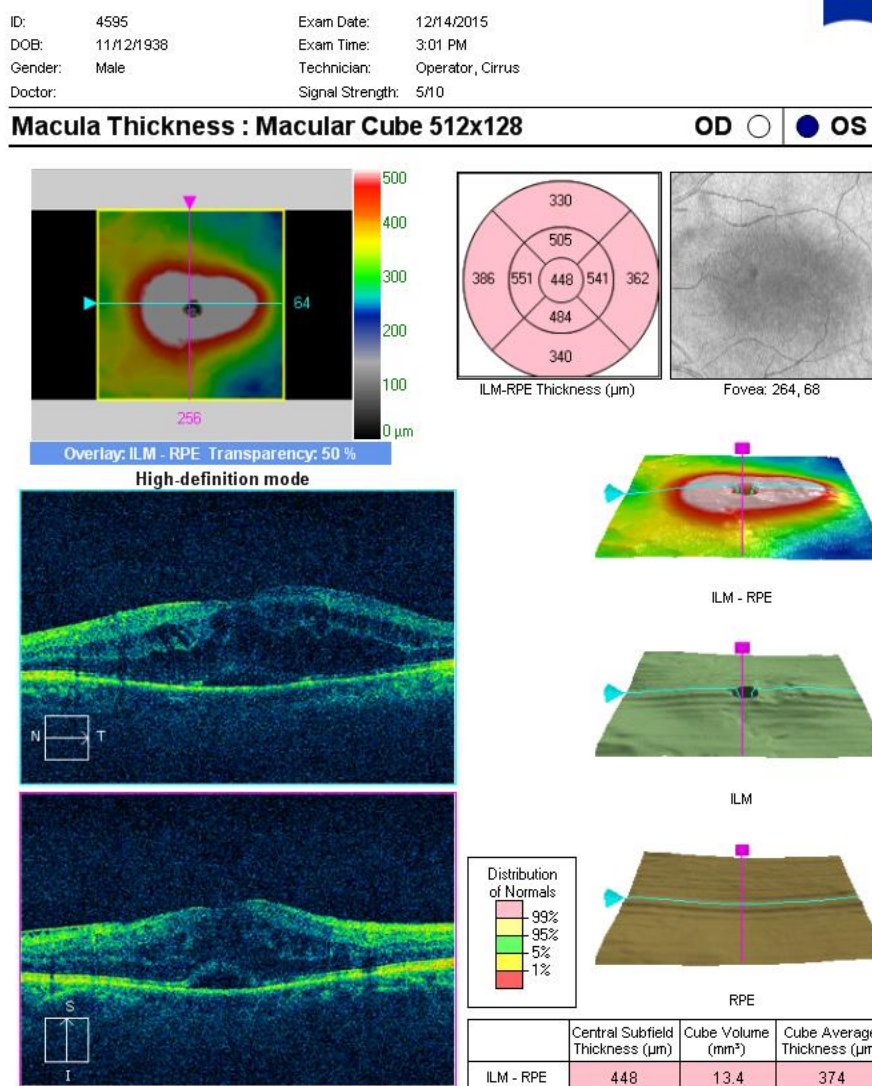


Figura 36: Regressão ligeira do EMC comparativamente a 21 de setembro de 2015.

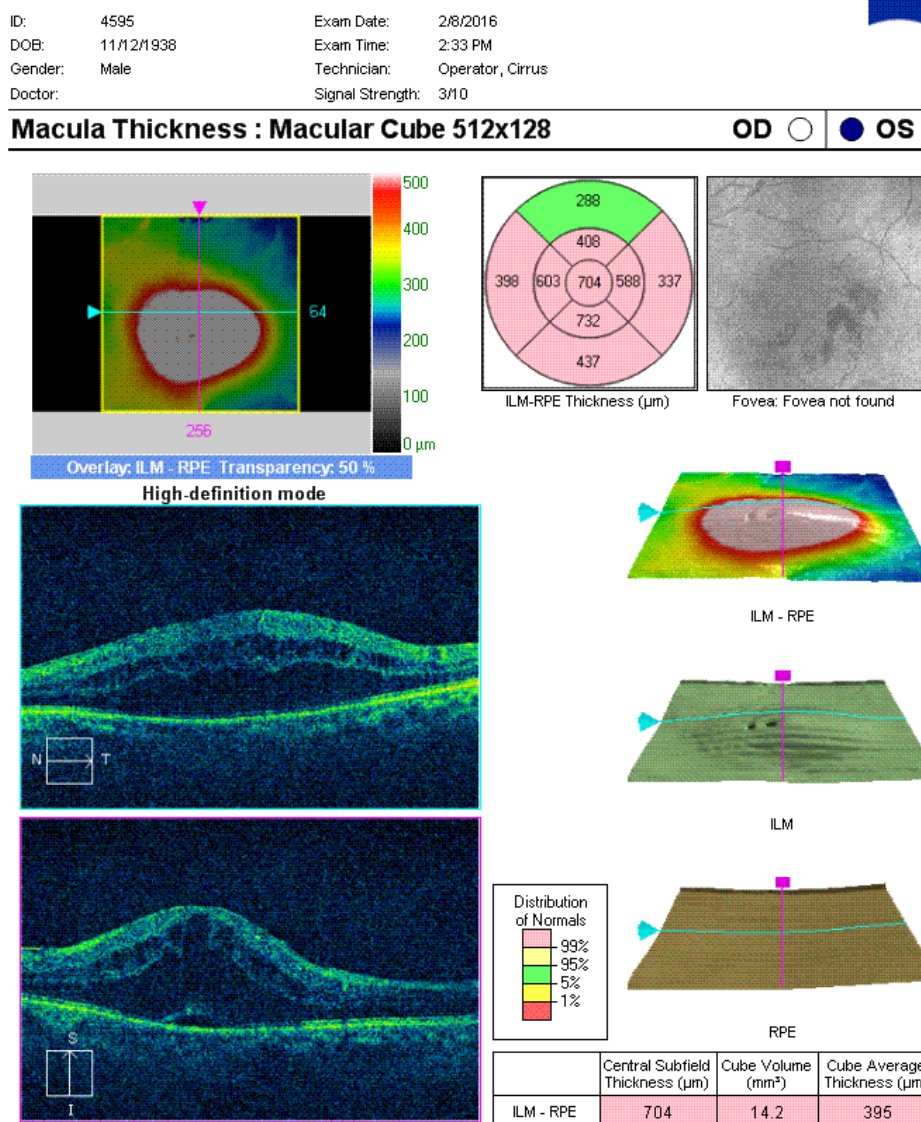


Figura 37: EMC grave a 8 de fevereiro de 2016.

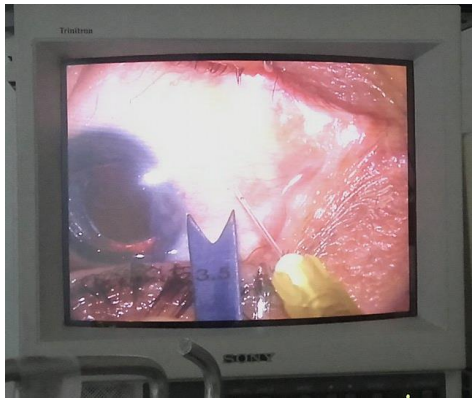


Figura 38: Injeção de anti-VEGF e colírios utilizados no início da cirurgia.

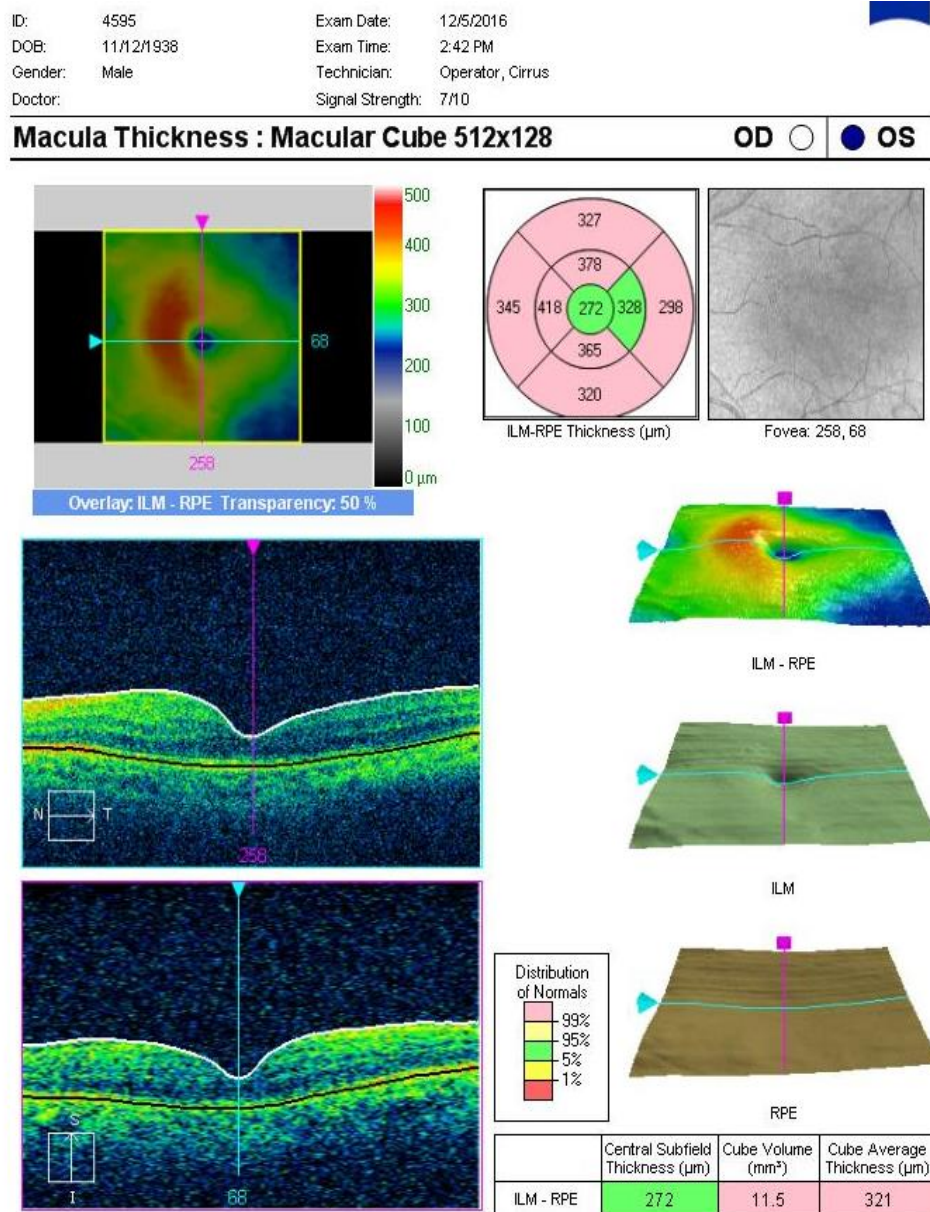
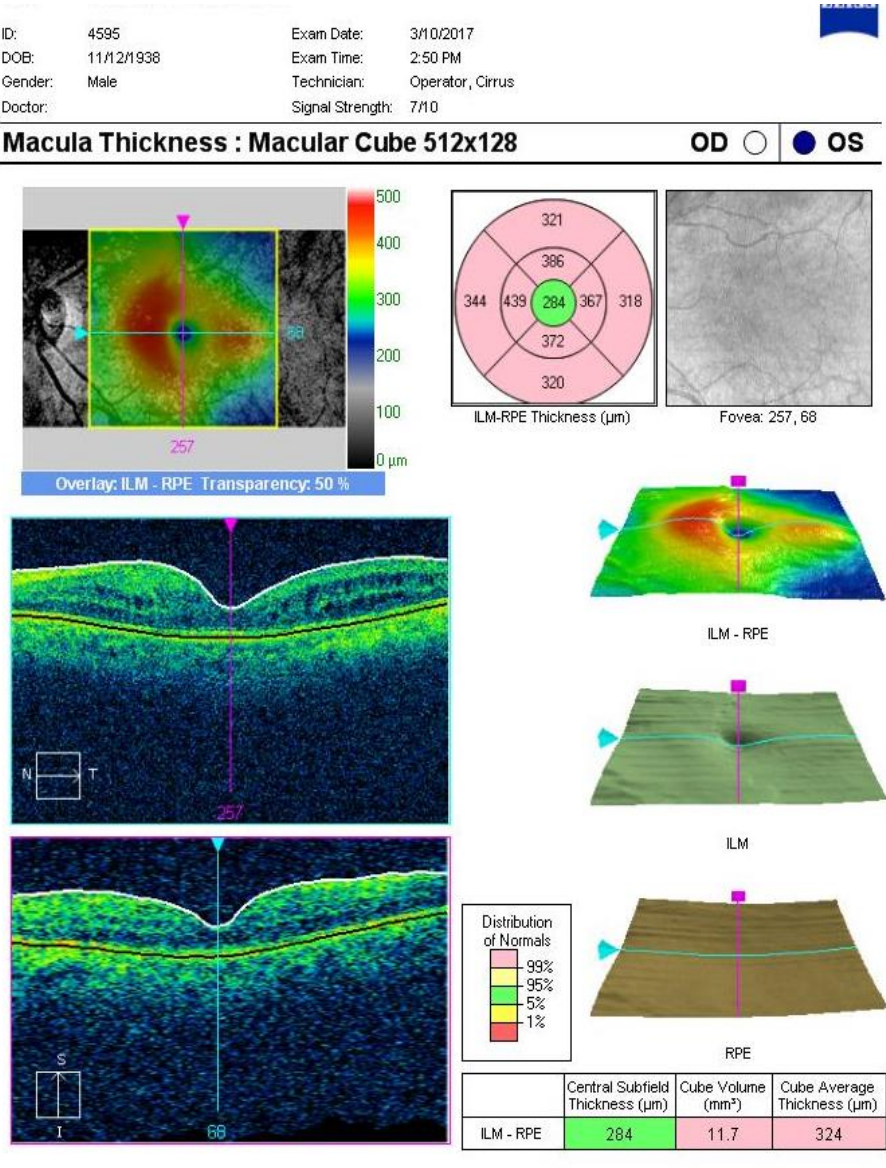


Figura 39: Sem EMC a 5 de dezembro de 2016.





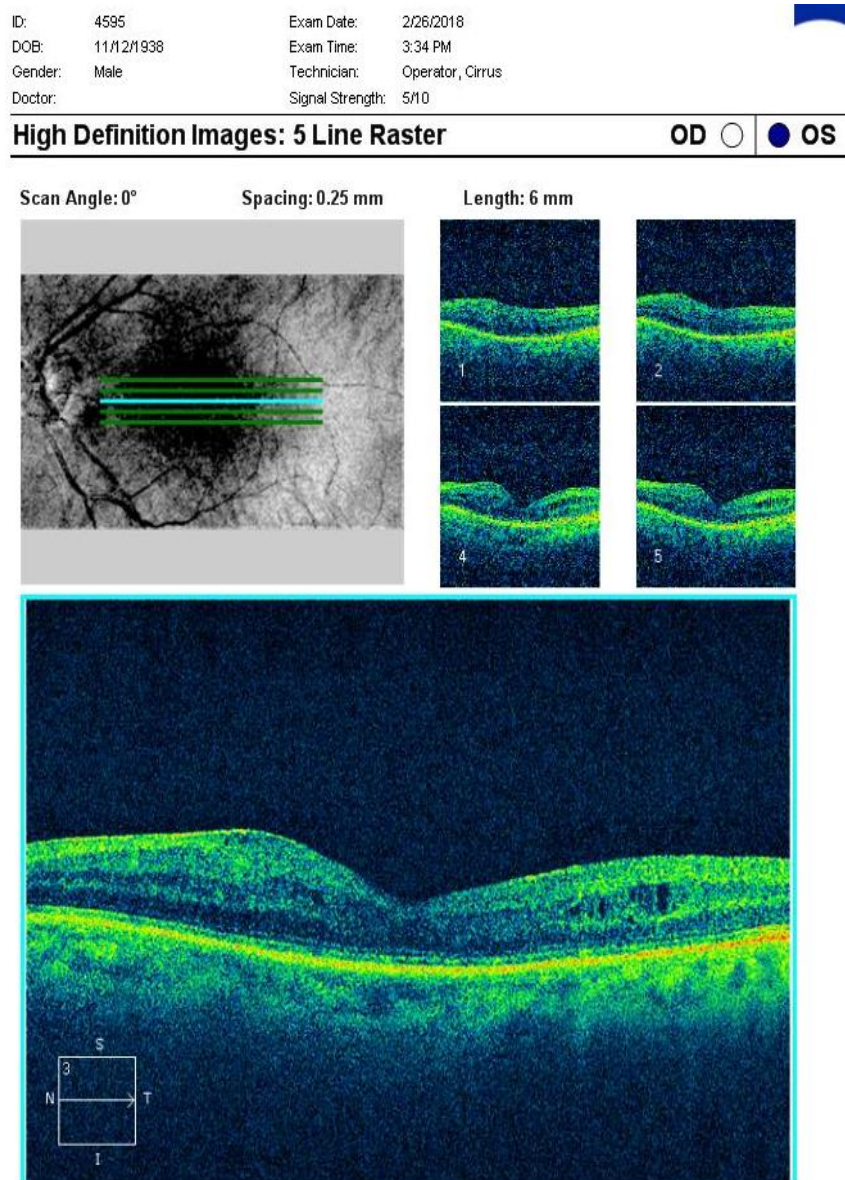


Figura 41: Sem EMC a 26 de fevereiro de 2018.

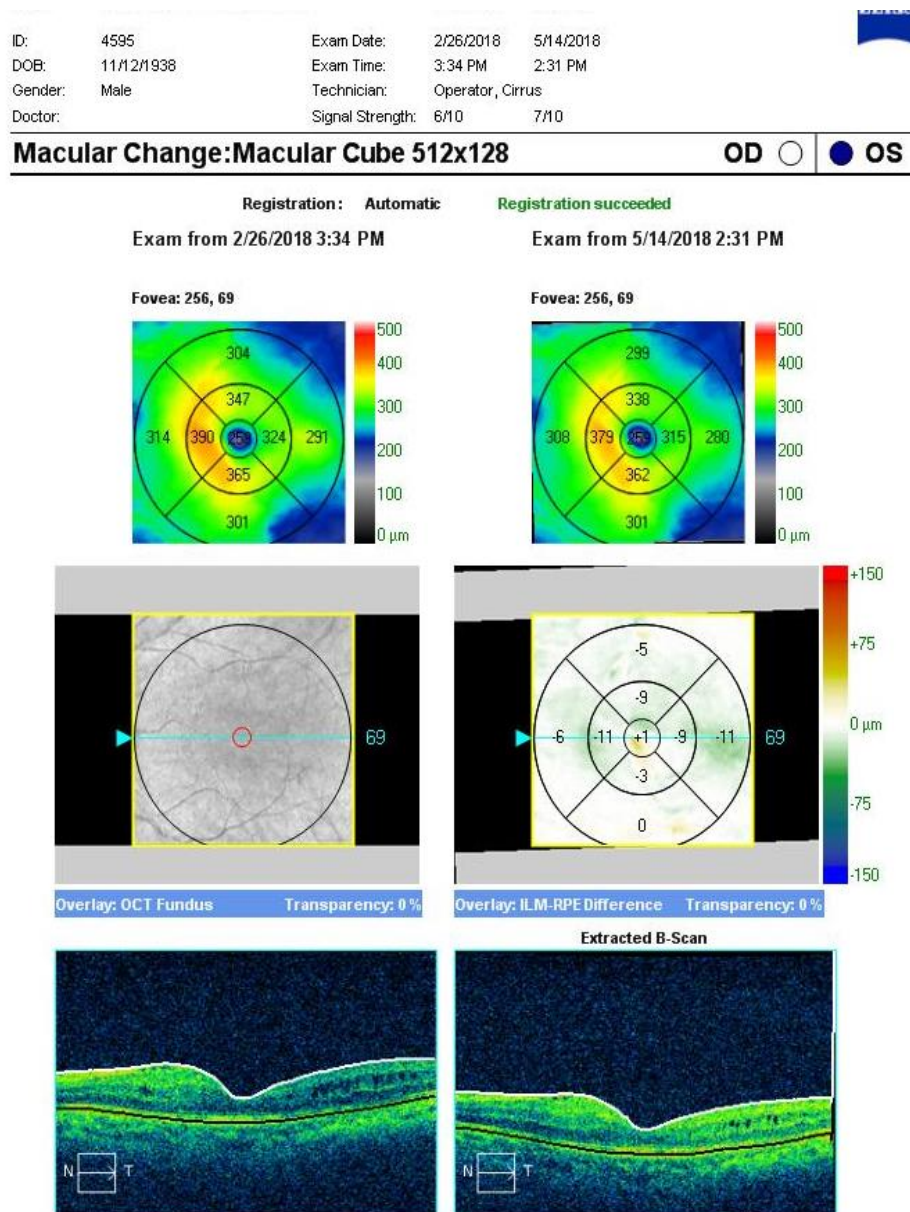


Figura 42: Sem EMC a 14 de maio de 2018.



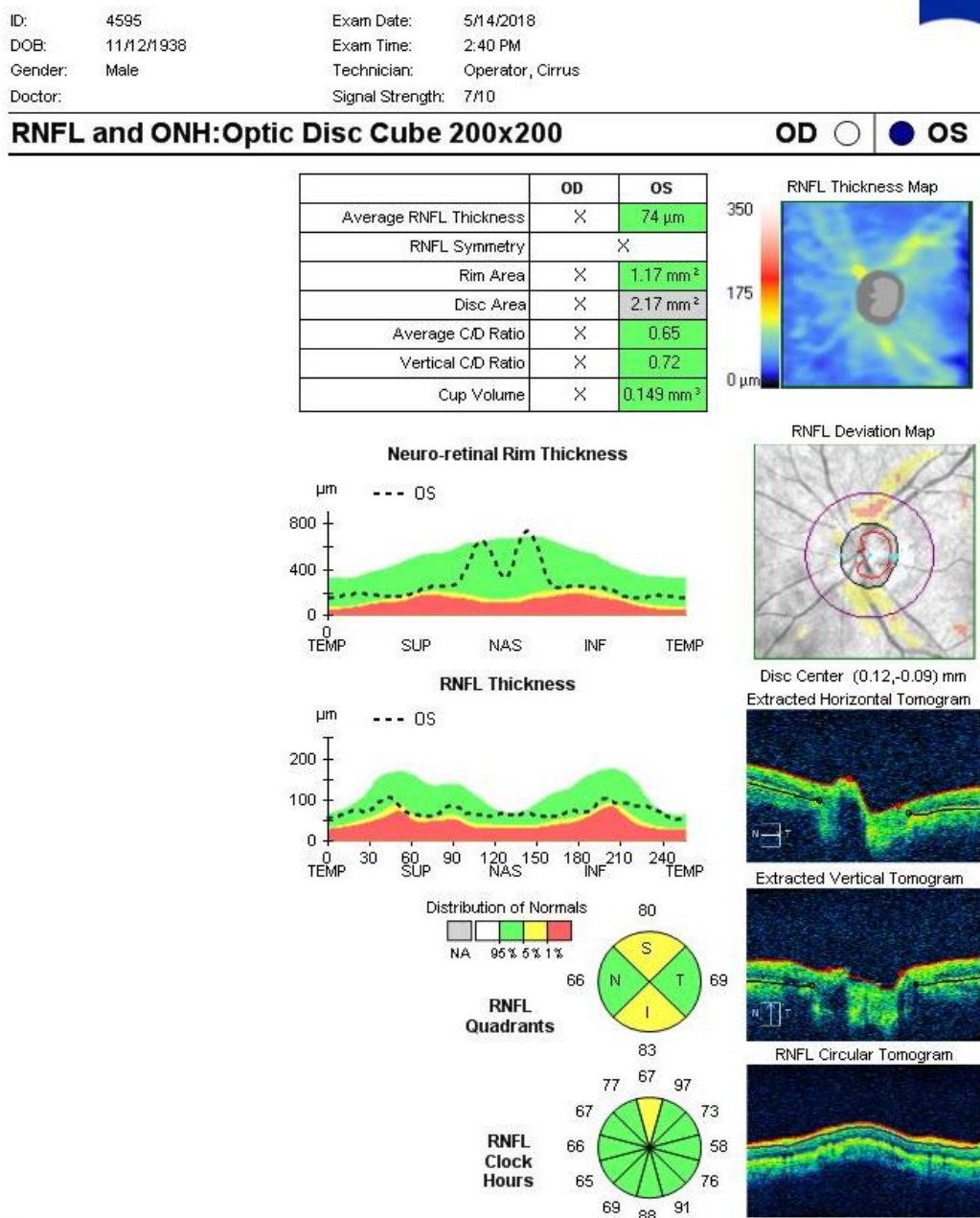


Figura 43: OCT papilar de 2018.



## Edema macular cistóide pseudofáquico em doente com glaucoma crónico simples

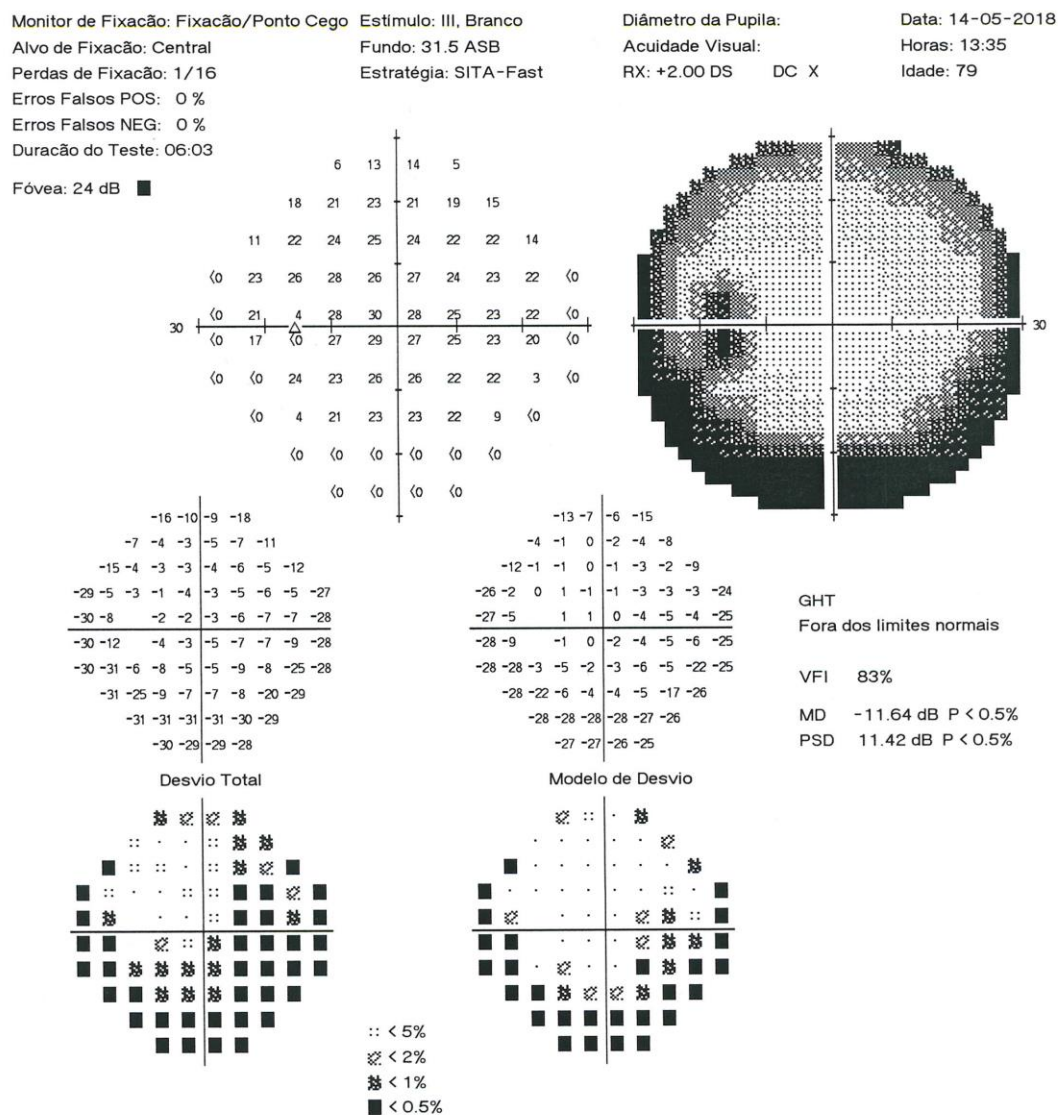


Figura 44: Campo visual realizado em 2018.

## Referências Bibliográficas

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet 2004;363:1711-20
2. Pel G, Ljubi R, Bara J, Biuk D, Rogoi V. Glaucoma, Depression and Quality of Life: Multiple comorbidities, Multiple assessments and Multidisciplinary plan treatment. 2017;29(3):351-9
3. Tham YC, Lix Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2014;121(11):2081-90
4. Ketts EA, Hospital HA, Thoreau HD. The basic anatomy of the optic nerve and visual system (or, why Thoreau was wrong) 2010;27:217-22
5. Neil T. Choplin, Diane C Lundy - Atlas of glaucoma, second edition - Informa Healthcare (2007), pp:29-38,59-66,89-93
6. Levine RM, Yang A, Brahma V, Martone JF. Management of Blood Pressure in Patients with Glaucoma. Curr Cardiol Rep. 2017 Sep 19;19(11):109
7. Krasinska B, Karolczak-Kulesza M, Krasinski Z, Pawlaczy K, Gabriel K, Niklas A, Gluszek J, et al. A marked fall in nocturnal blood pressure is associated with the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. Blood Press 2011;20(3):171-81
8. Kanadani N, Moreira TCA, Campos LF, Vianello MP, Corradi J, Doraira SK, Freitas ALA, Ritch R. A new Provocative Test for Glaucoma. Journal of Current Glaucoma Practice, January-April 2016;10(1):1-3
9. Omodaka K, Kikawa T, Shiga Y, Tsada S, Yokoyama Y, Sato H, et al. Usefulness of axonal tract-dependent OCT macular sectors for evaluating structural change in normal-tension glaucoma 2017;1-17
10. <https://pt.slideshare.net/HannelMaldonado/porqu-tratar-el-glaucoma-preperimtrico>
11. Fechtner RD<sup>1</sup>, Weinreb RN. Mechanisms of Optic Nerve Damage in Primary open-angle Glaucoma Surv Ophthalmol. 1994 Jul-Aug;39(1):23-42.
12. Guedes G, Tsai JC, and Loewen NA (2011) Glaucoma and aging. Curr Aging Sci 4,110-117
13. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP and Stefansson E. (2002) The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 21;359-393
14. Garcia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J, and Sharma SC (1995) Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. Exp. Eye. Res.61;33-44

15. Kumar S, Malik MA, Goswami S, Sihota R, and Kaur J (2016) Candidate genes involved in susceptibility of primary open-angle glaucoma. *Gene* 577;119-131
16. Allingham R.R, Liu Y, & Rhee D.J. (2009). The genetics of primary open-angle glaucoma: A review. *Experimental Eye Research*, 88(4), 837-844
17. Harada T, Harada C, Nakamura K, Quan HMA, Okumura A, Name Kata K, Saeki T, Aihara M, Yoshida H, and Mitani A (2007) The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal-tension glaucoma. *A. Elin. Invest.* 117;1763-1770
18. <http://epomedicine.com/medical-students/glaucoma-basics-classification-of-glacuoma/> [Internet],\_Consultado em Novembro de 2017
19. Phulkesoria, Kaushik Sushmita, Kaur Sauleen, Pandav SS. Steroid-Induced Glaucoma: An avoidable irreversible Blindness. 2017;11 (August):67-22
20. Silva A.M, Fialho R, Braz F, Dias J.A, Fernandes J, Coelho A & Coutinho santos L (2012). Síndrome de Dispersão Pigmentar: Abordagens Diagnósticas e Terapêuticas, 36, 141-145
21. Scheie HG, Fleischauer HW (1958). Idiopathic atrophy of epithelial layers of iris and ciliary body. *Arch ophthalmol* 59:216
22. Ingrid Patricia Urrutia-Breton. Síndrome de pseudoexfoliación. Revisión bibliográfica. *Ver Mex Oftalmol*; Marzo-Abril 2009;83(2):57-66
23. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchel M. Ocular and systematic pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998;105:951-168
24. Abe S. Comparison of intraocular pressure fluctuations before and after abinterno trabeculectomy in pseudoexfoliation glaucoma patients 2017;1667-75
25. Esporcatte BL, Tavares IM. Normal-tension glaucoma: an update. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79(4):270-6
26. Gutteridge IF (2000). Normal tension glaucoma: diagnostic features and comparisons with primary opne-angle glaucoma. *Clin. Exp. Optom.* 83;161-172
27. Kosior-JackiE, Wrobel-dudzi D, Urzula T, Tomas Z. Ocular and systemic risk factors of different Morphologies of scotoma in patients with Normal-tension Glaucoma, 2017
28. Franz Grehr, Robert Stamper. *Essentials in Ophthalmology - Glaucoma* - Springer 2008, pp:42-47
29. Cronemberger S, Diniz Filho A, Calixto N. Malignant glaucoma. *Ver Bras Oftalmol* 2012;71(5):331-7

30. Foreman-Larkin J, Netland PA, Salim S. Clinical Management of Malignant Glaucoma. J. Ophthalmol 2015;2015:282707
31. Sampaolesi R, Zarate J, Sampaolesi JR, auth. The glaucomas Volume I- Pediatric Glaucomas, 2009; pp 311-366
32. Mandal A, Netland P- The Pediatric Glaucomas - Butterworth-Heinemann 2005, chapter 1,2,4,5,6,10
33. Tailor R, Kinsella MT, Clarke JC. Long-term outcome of intravitreal Bevacizumab Followed by Ahmed Valve Implantation in the Management of Neovascular glaucoma. Semin ophthalmol [Internet] 2017;0(0):1-7.
34. Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: Etiology, diagnosis and prognosis. Semin Ophthalmol 2009;24:113-21
35. Liao N, Li C, Jiang H, Fang A, Zhou S, Wang Q. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in china. BMC Ophthalmol 2016 Jan 27;16-14
36. Mello P.A.A, Remo Susanna JR, Almeida H.G, Série Oftalmologia Brasileira 3ª ed, CBO- Glaucoma, 2013-2014, pp:54-62, 229,242-243
37. R. Rand Allingham, Karim F. Damji, Sharon Freedman, Sayoko E. Moroi, Douglas J. Rhee, Shields - Tratado de Glaucoma, 6ª ed, Cultura médica, Apr (13): 2015, pp:60
38. Jonas JB, Gusek GC, Otto G, Naumann H. Optic Disc, cup and Neuroretinal rim Size, configuration and correlations in Normal Eyes. 1988;29(7):1151-8
39. He M, Liu B, Huang W, Zhang J, Yin Q, Zheng Y, et al. Heritability of optic disc and cup measured by the Heidelberg Retinal Tomography in Chinese: The guardzhou twin eye study. Investigate ophthalmology & visual science. 2008; 49(4):1350-5. Epub 2008/04/04
40. Bagetta, Giacinto-Nucci, Carlo. Progress in Brain Research vol 220- New trends in basic and clinical research of glaucoma: a neurodegenerative disease of visual system. Part A- Elsevier 2015, chapters:2,5,11
41. Springelkamp H, Iglesias AI, **Mishra** A, et al. New insights into genetics of primary **open**-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Hum Mol Genet.2017;5:4883
42. Abe RY, Gracitelli CP, Diniz - Filho A, Tatham AJ, Medeiros FA. Lamina cribosa in Glaucoma: Diagnosis and Moritoring. Curr ophthalmol Rep. 2015 Jun 1;3(2):74-84)
43. Nuten B, Mansouri KA, Weinreb RC. Imaging of the lamina cribrosa using swept-source optical coherence tomography. J Curr Glaucoma Pract. 2012 Sep-Dec;6(3):113-9

44. Prata TS, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Ritch R, Liebman JM. Factors affecting rates of visual field progression in glaucoma patients with optic disc hemorrhage. *Ophthalmology* 2010;17:24-9
45. Cristina V, Nascimento R, Kasahara N, Coher R, Almeida GV, De, Jr CM. Localização e frequência das alterações de campo visual no glaucoma primário de ângulo aberto na estratégia SITA (Swedish Interactive Threshold Alogaritm) 2005;68(2):661-5
46. Medeiros F, Zangwill L. Evaluating of RNFL, optic nerve and macular thickness for glaucoma detection using optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 139(1), 44-55.
47. Kim KE, Park KH. Macular imaging by optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. 2017:1-7
48. Miguel Ana, Melo B. António et al. (2012). Glaucoma: perguntas frequentes. Grupo português de glaucoma
49. Ghanbari M, Iglesias AI, Duijn CM Van, Ikram A, Dehghan A, Erkeland SJ, et al. A Genome-Wide Scan for MicroRNA-Related Genetic Variants Associated With Primary Open-Angle Glaucoma. 2017
50. Bagetta, Giacinto-Nucci, Carlo. Progress in Brain Research vol 221- New trends in basic and clinical research of glaucoma: a neurodegenerative disease of visual system. Part B- Elsevier 2015, chapters:3,4,6,7
51. Frequet Feber José L. (2010). Tónómetro de Schiotz. Museo de Historia de La Medicina Y de La Ciencia, 1-3
52. Hidalgo-Aguirre M, Constantino S, Lask MR. Pilot study of the pulsatile neuropapillary retinal deformation in glaucoma and its relationship whit glaucoma risk factors. *Curr Eye Res* [Internet].2017;0(0):1-8
53. J.H. Park, R.M. Jun, and K.R.Choi, Significance of corneal biomechanical properties in patients with progressive normal-tension glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*, vol 99, pp 746-751, 2015
54. FA Medeiros, R SusannaJr. Analise de Fourier para deteção defeitos localizados na camada de fibras nervosas da retina com polimetria a laser. *Arq Bras Oftalmol* 2003;66:846-53
55. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Et al. Optical Coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81
56. Hu R, Wang C, Gu Y & Racette L (2016). Comparison of Standard automated perimetry, short-wavelength automated perimetry, and frequency-doubling technology perimetry to monitor glaucoma progression. *Medicine (United States)*, 95(7), e2618.

57. Su W.W, Wu S.C, Chang SHL & Shen S.C (2004). Comparison of standard white-or-white automated perimetry and short-wavelength automated perimetry in early glaucoma patients. *Chan Gung Medical Journal*, 27(3), 188-192
58. Yanagisawa M, Murata H, Matsuura M, Fujino Y, Hirasawa K & Asaoka R (2017). Goldmann V Standard Automated Perimetry Underestimates Central Visual Sensivity in Glaucomatous. Eyes whit Increased Axial Length. *Translational Vision science & technology* 6(5), 13.
59. Alnawaiseh M, Homberg L, Eter N & Prokosch V (2017). Comparison between the correlations of retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Spectral Domain optical coherence tomography and Visual Field Defects in standard Automated white-or-white Perimeter versus pulsar perimeter. *Journal of Ophthalmology* 2017,1-6.
60. Jung Y, Park H.Y.L, Park Y.R, & Park C.K. (2017). Usefulness of 10-2 matrix frequency doubling technology perimetry for detecting central visual field defects in preperimetric glaucoma patients. *Scientific reports* 7(1), 1-7.
61. Van der Schoot J, Reus N.J, Colen T.P, & Lemij H.G (2010). The ability of short-wavelength Automated perimetry to predict conversion to glaucoma. *Ophthalmology* 117(1), 30-34.
62. Mohamed AH (2016). A comparison between the diagnostic results of short wavelength automated perimetry and standard automated perimetry in glaucoma patients. *Delta Journal of Ophthalmology*, 17(1), 18.
63. Artes P.H, Hutchison D.M, Nicolela M.T, Leblanc R.P & Chauhan B.C (2005). Threshold and variability properties of matrix frequency-doubling technology and standard automated perimetry in glaucoma. *Investigative Ophthalmology and visual science*. 46(7),2451-2457.
64. Liu S, Lam S, Weinreb R.N, Ye C, Cheung C, LAI g, Leung C.K.S. (2011). Comparison of Standard Automated Perimetry. Frequency Doubling Technology Perimetry and short wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Investigative Ophthalmology of visual science* (August 2008), 7325-7331.
65. <https://pt.slideshare.net/dralexisgaleno/reviso-farmacolgica-do-glaucoma> [Internet]: Consultado a 22 de Dezembro de 2017.
66. Slabaugh M, Salim S. Review Article use of anti-VEGF agents in Glaucoma surgery 2017;2017.
67. Abe, R. Y., Shigueoka, L. S., Vasconcellos, J. P. C., & Costa, V. P. (2017). Primary Trabeculectomy Outcomes by Glaucoma Fellows in a Tertiary Hospital in Brazil. *Journal of Glaucoma*, 26(11), 1019-1024.
68. Leung, D. Y. L., & Tham, C. C. Y. (2013). Management of bleb complications after trabeculectomy. *Seminars in Ophthalmology*, 28(3), 144-156.

69. Lourdes, M. De, & Rodrigues, V. (2002). Trabeculectomia com mitomicina-C no tratamento de glaucomas refratários: avaliação dos resultados de 108 casos, (4), 509-514.
70. Wang Y.W, Wang P.B, Zeng C & Xia X.B (2015). Comparison of the Ahmed glaucoma valve with the Baerveldt glaucoma implant: A meta-analysis Glaucoma. *BMC Ophthalmology* 15(1)
71. Budenz D.L, Barton K, Feuer W.J, Shiffman J, Costa V.P, Godfrey D.G & Buys Y. (2011). Treatment outcomes in the Ahmed baerveldt comparison study after one year of follow-up, 118(3), 443-452
72. Lee W, Bae H.W, Kim C.Y, Seong G.J. The change of anterior segment parameters after cataract surgery in normal-tension glaucoma. 2017;10(8):1239-1254
73. G. Coscas, J. Cunha Vaz, A. Loewenstein, G. Soubrane- Macular Edema- A *practical* Approach, Developments in Ophthalmology, S. Kanger A.G (Switzerland) (2010), chapters:1-4
74. Grzybowski, A., Sikorski, B. L., Ascaso, F. J., & Huerva, V. (2016). Pseudophakic cystoid macular edema: Update 2016. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 1221-1229.
75. Rv, S. E. (n.d.). 15 Manejo del Edema Macular Pseudofáquico.
76. <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/oftalmologia/edema-macular/> [Internet]: Consultado em 07 de Janeiro de 2018
77. Ayyala, R. S., Cruz, D. A., Margo, C. E., Harman, L. E., Pautler, S. E., Misch, D. M, Richards, D. W. (1998). Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 126(4), 602-604.
78. Kampik A (2012). Irvine-Gass Syndrome, (2), 153-158
79. Kodjikian L, Bellocq D & Bodaghi B (2017). Management of Irvine-Gass Syndrome. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 40(9),788-792
80. Yonekawa Y & Kim I K. (2012). Pseudophakic cystoid macular edema current opinion in ophthalmology, 23(1), 26-32
81. Diab, M.M., Nassar, M., & Badawi, N. (2015). Ressurrection of the Amsler Chart in macular diseases. *Menoufia Medical Journal*, 28(1), 174
82. Costa D.C & Kara-José N. (2008). Rejeição de transplante de córnea. *Revista Brasileira de oftalmologia*, 67(5),255-263.